

3. Jahreskurs Themenblock Bewegungsapparat 2025

Rheumatoide Arthritis



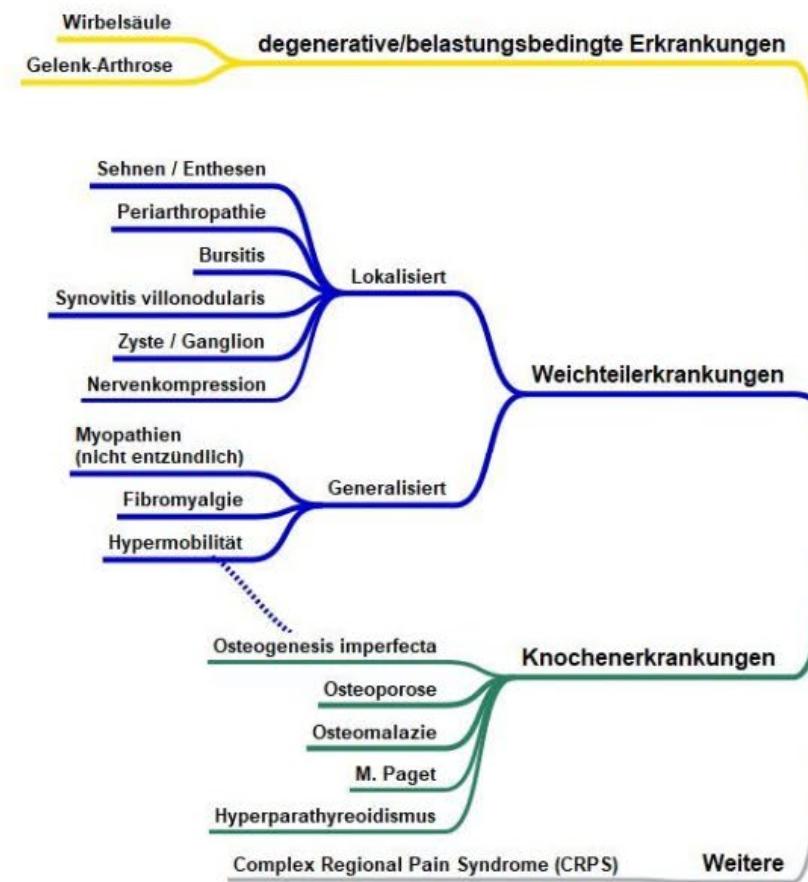
Prof. Dr. med. Adrian Ciurea
Stv. Klinikdirektor
Klinik für Rheumatologie, USZ

Mindmap

Themenblock

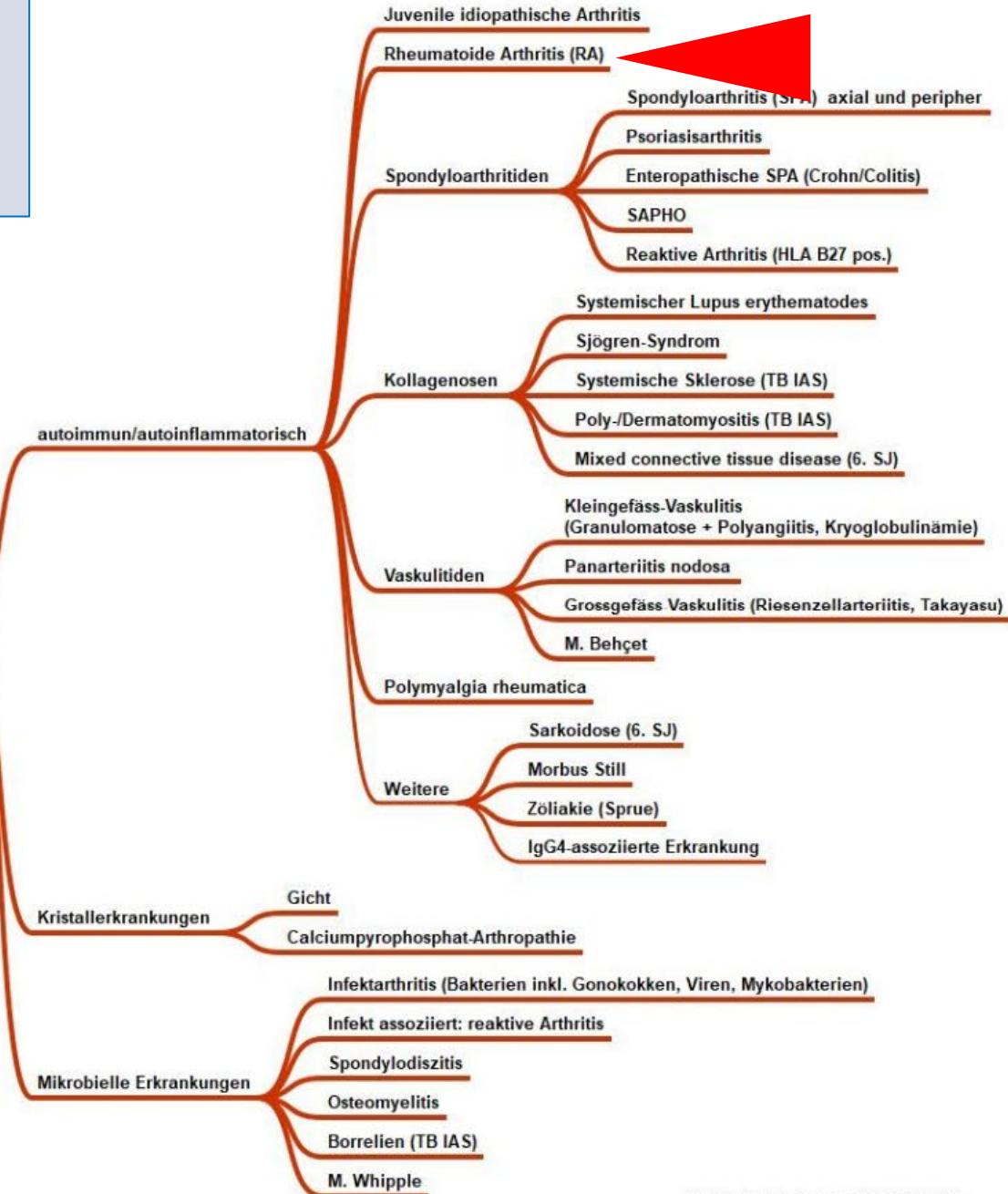
Bewegungsapparat

Rheumatologie



Themenblock

Bewegungsapparat: Rheumatologie



Lernziele

(2h)

Rheumatoide Arthritis 1 und 2

- Zum Krankheitsbild Rheumatoide Arthritis
 - Definition und Pathogenese beschreiben
 - Anamnese durchführen, typischen Symptome benennen
 - klinische Untersuchung beschreiben, typischen Befunde benennen und erkennen
 - weiteren Abklärungen aufführen und typische Befunde erklären (inklusive extraartikulärem Befall, Labor, Gelenkspunktatanalyse, Bildgebung)
 - Differentialdiagnosen erläutern
 - bei einem Patienten anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und weiteren Abklärungsbefunden das Krankheitsbild diagnostizieren und erläutern
 - Therapieoptionen benennen

Rheumatoide Arthritis

Früher: Chronische Polyarthritis



Chronische, multisystemische, autoimmune, entzündliche Erkrankung, welche primär die Gelenke betrifft und eine proliferative Synovitis verursacht, welche zur Gelenkdestruktion führt.

Abkürzung: RA

INHALT

- Epidemiologie
- Aetiologie
- Pathogenese
- Klinik (Symptome und Befunde)
- Bildgebung
- Diagnose / Klassifikation
- Verlauf / Prognose
- Therapie

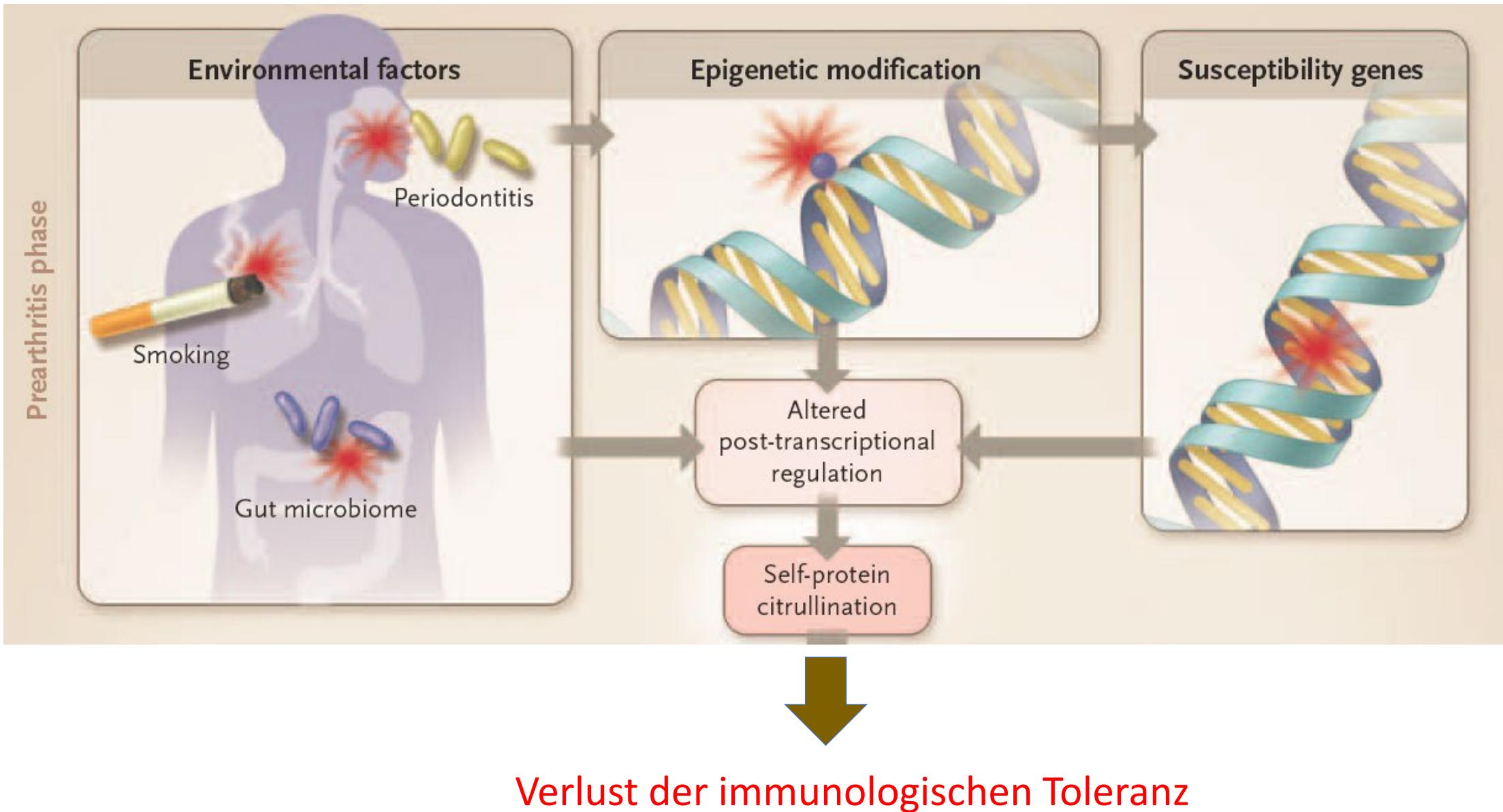
Epidemiologie

- Betrifft ca. 1% der Bevölkerung (Prävalenz)
 - Ca. 70'000 Patientinnen und Patienten in der Schweiz
- Altersgipfel zwischen 40-60 Jahren
- Frauen 3x häufiger betroffen
- Weltweites Vorkommen



Rheumatoide Arthritis: Aetiologie

- Ursache unbekannt
- Genetische Faktoren mitbeteiligt
 - Assoziation mit HLA-DR4 u.a. Nicht-HLA-Genen
- Keine Erbkrankheit im klassischen Sinn
 - Konkordanzrate bei Zwillingen ca. 25%
- Umweltfaktoren

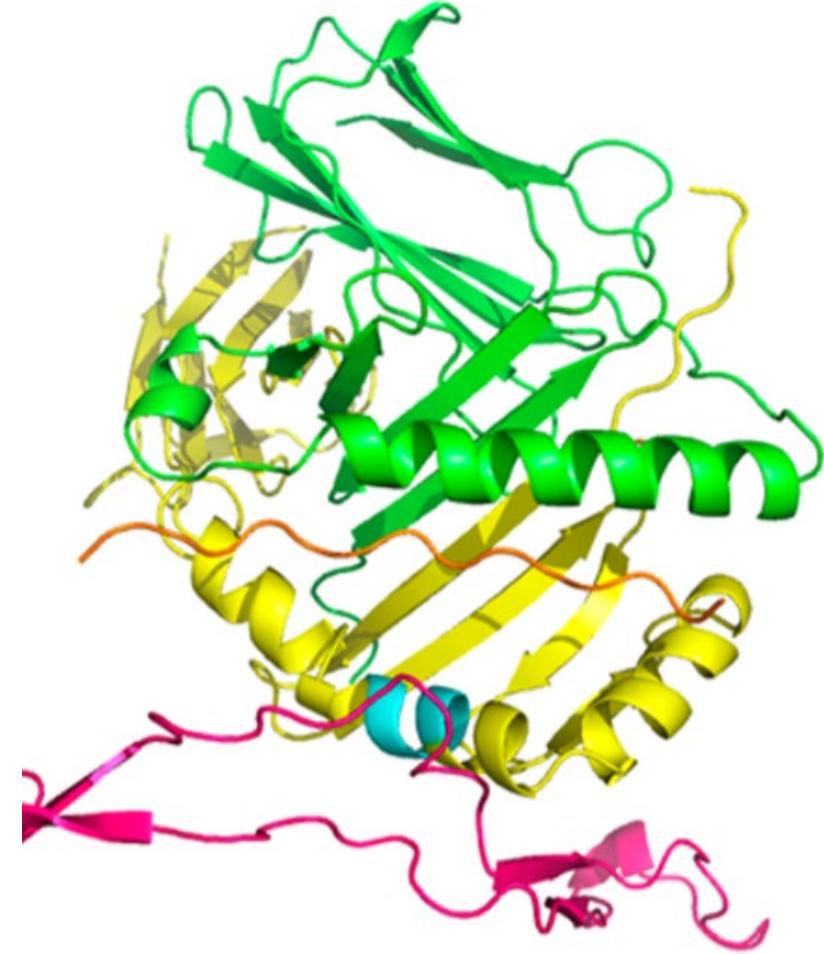


Aetiologie

Genetische Faktoren

HLA-DR4 (shared epitope)

- MHC Klasse II Molekül
- Funktion: Präsentation von Antigen in Form von Peptiden an CD4+ Zellen
- Bei Patienten mit RA kommt es gehäuft vor
(Allelfrequenz ca. 70% bei RA vs. 30% bei Gesunden)
- HLA-DR4 korreliert mit erosivem Verlauf der RA



Aetiologie

Nicht-genetische Faktoren

- Infektionserreger
 - verschiedene Kandidaten
 - molekulares Mimikry / andere Mechanismen
- Hormone
 - oft Remission in SchwangerschaftKommt aber oft schlimmer wieder zurück
- Rauchen
 - Unabhängiger Risikofaktor für RA

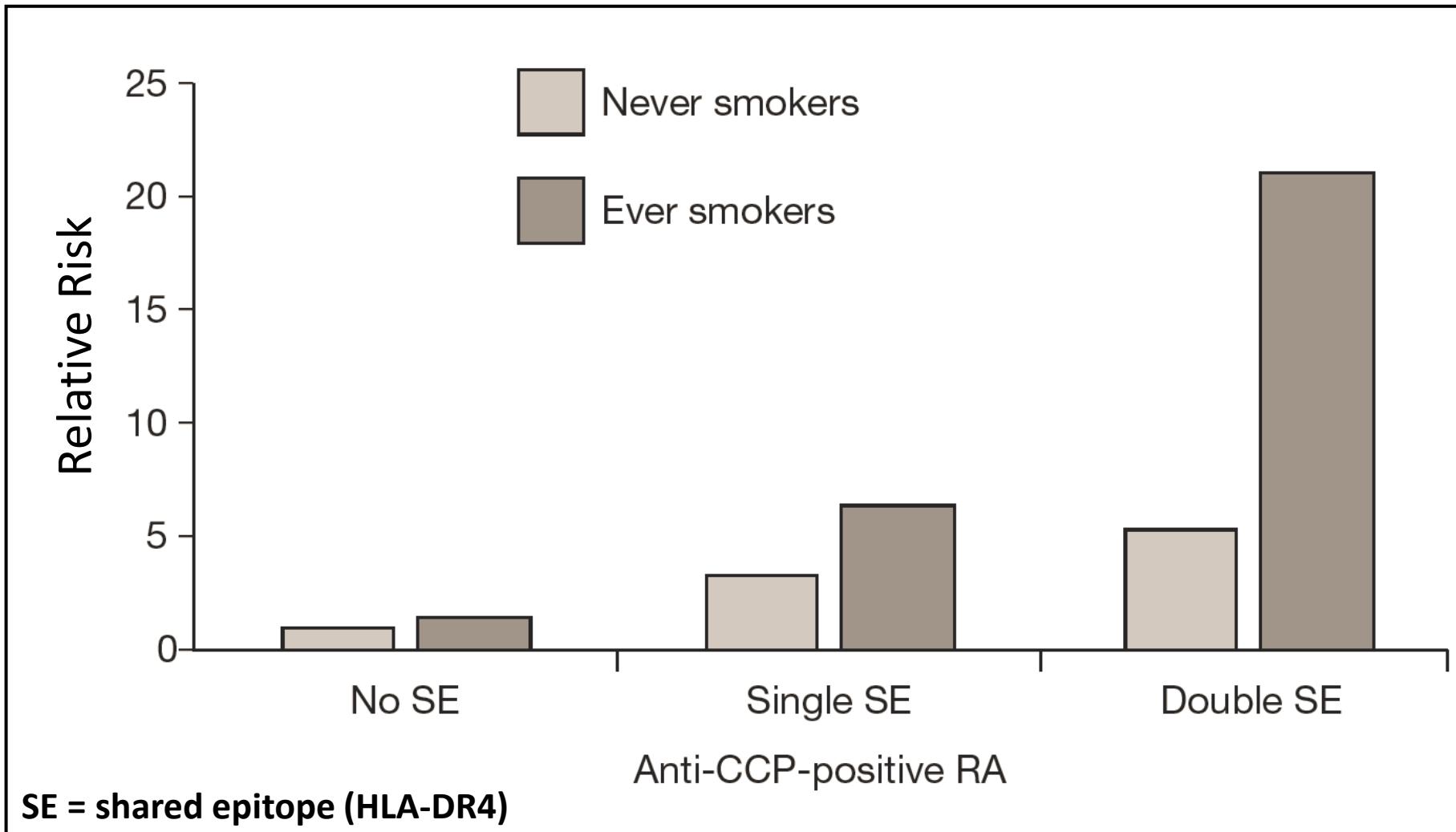
Aetiologie

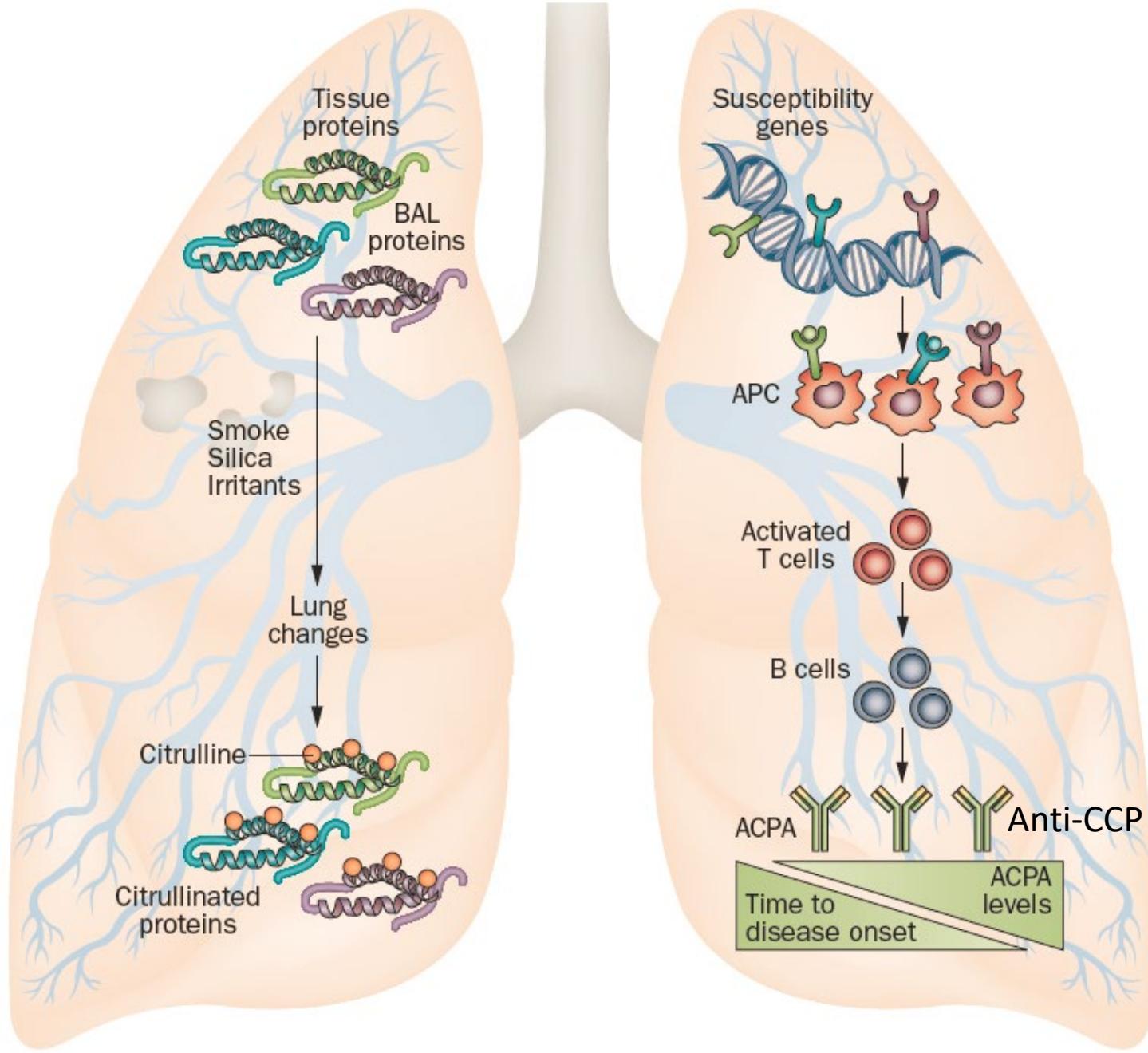
RA als Autoimmunerkrankung

Hinweise für immunologische Genese

- Assoziation mit HLA-DR Allelen
- Autoantikörperbildung
 - Rheumafaktoren
 - Anti-CCP-Antikörper (ACPA)
(Antikörper gegen citrullinierte Proteine)
(Desaminierung von Arginin→Citrullin)

Relatives Risiko um an einer RA zu erkranken





Fallvorstellung (1)

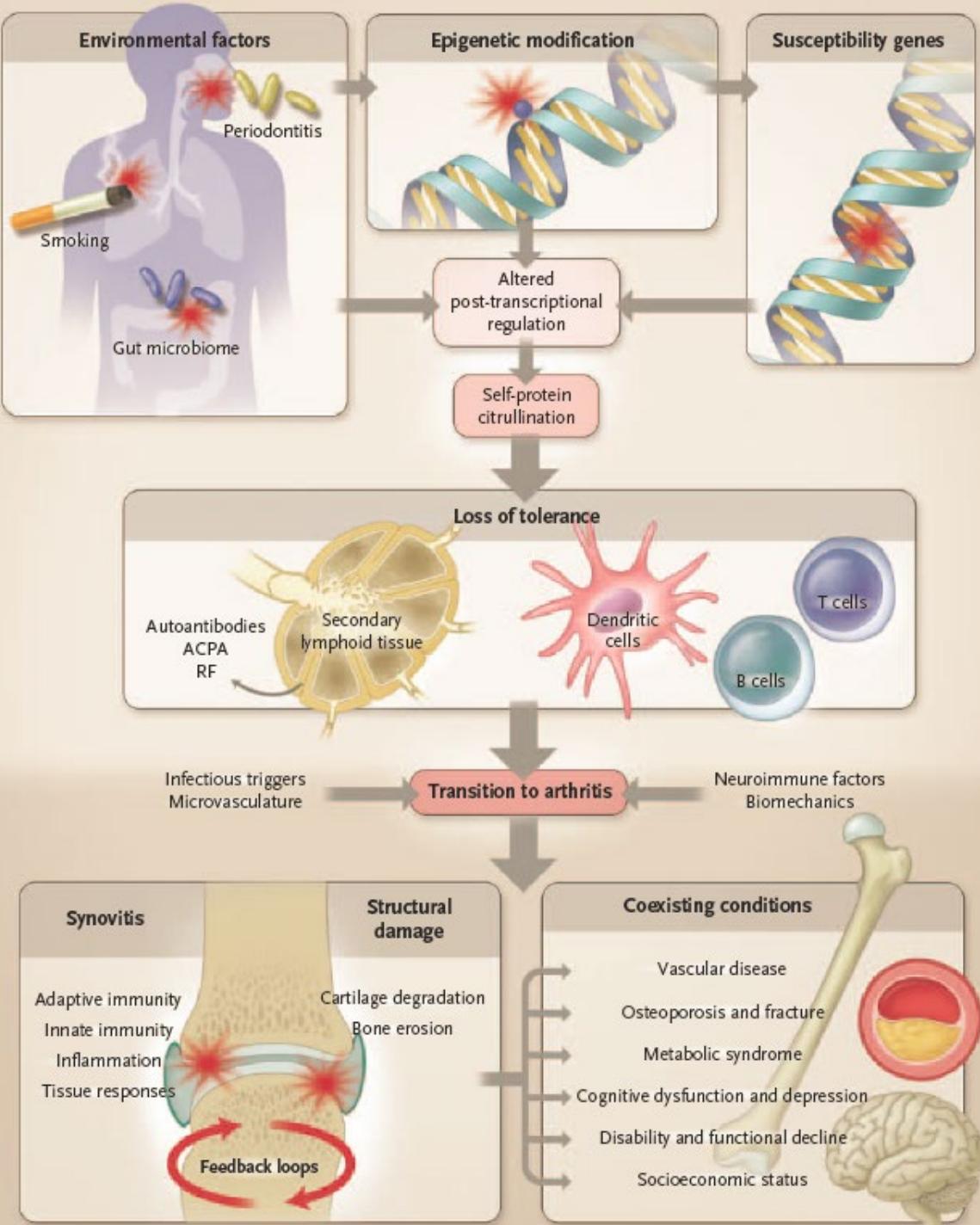
- Frau O. K.; Jg 1983
- Rheumatoide Arthritis
 - Beginn Symptome 7/2014
 - Diagnose 12/2014

- Mutter hatte bereits RA (genetischer Einfluss)
- Erster Rheumatologe sagte, es sei keine RA,
weil er nichts sehe. Blutwerte waren aber
positiv
- Kam zu Ciurea
- Gelenke geschwollen + erhöhte AK --> Fall klar

Beschwerden am morgen am schlimmsten, Schmerz
ist gewandert

Behandlung mit Methotrexat, konnte im Anschluss
abgesetzt werden

--> Schwangerschaft ging gut
--> Nach der Schwangerschaft wurde es schlimmer



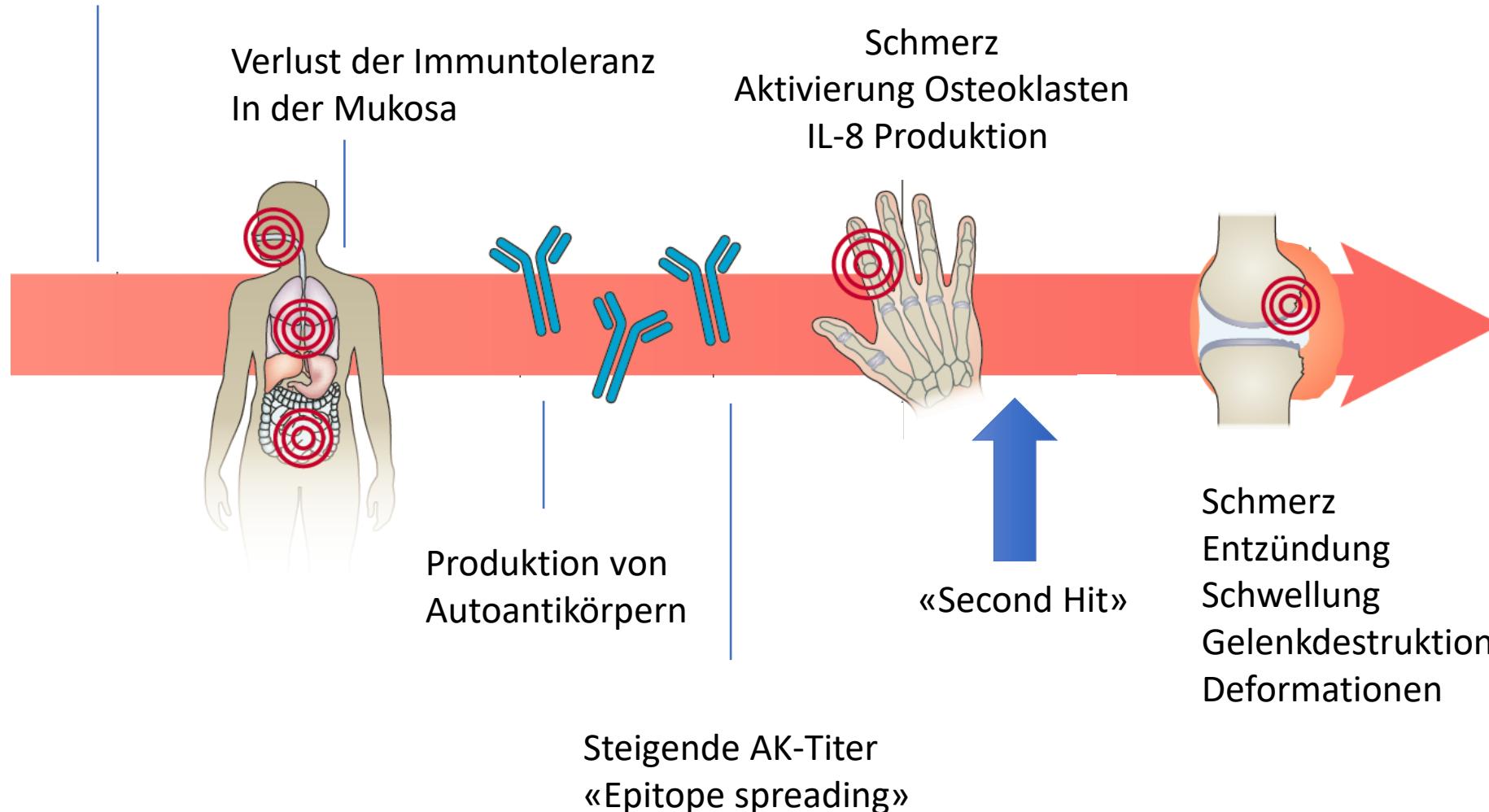
Prä-arthritische Phase

- genetische Prädisposition
- Umweltfaktoren
- Aktivierung des adaptativen Immunsystems
- Produktion von Auto-AK

Trigger-faktoren?

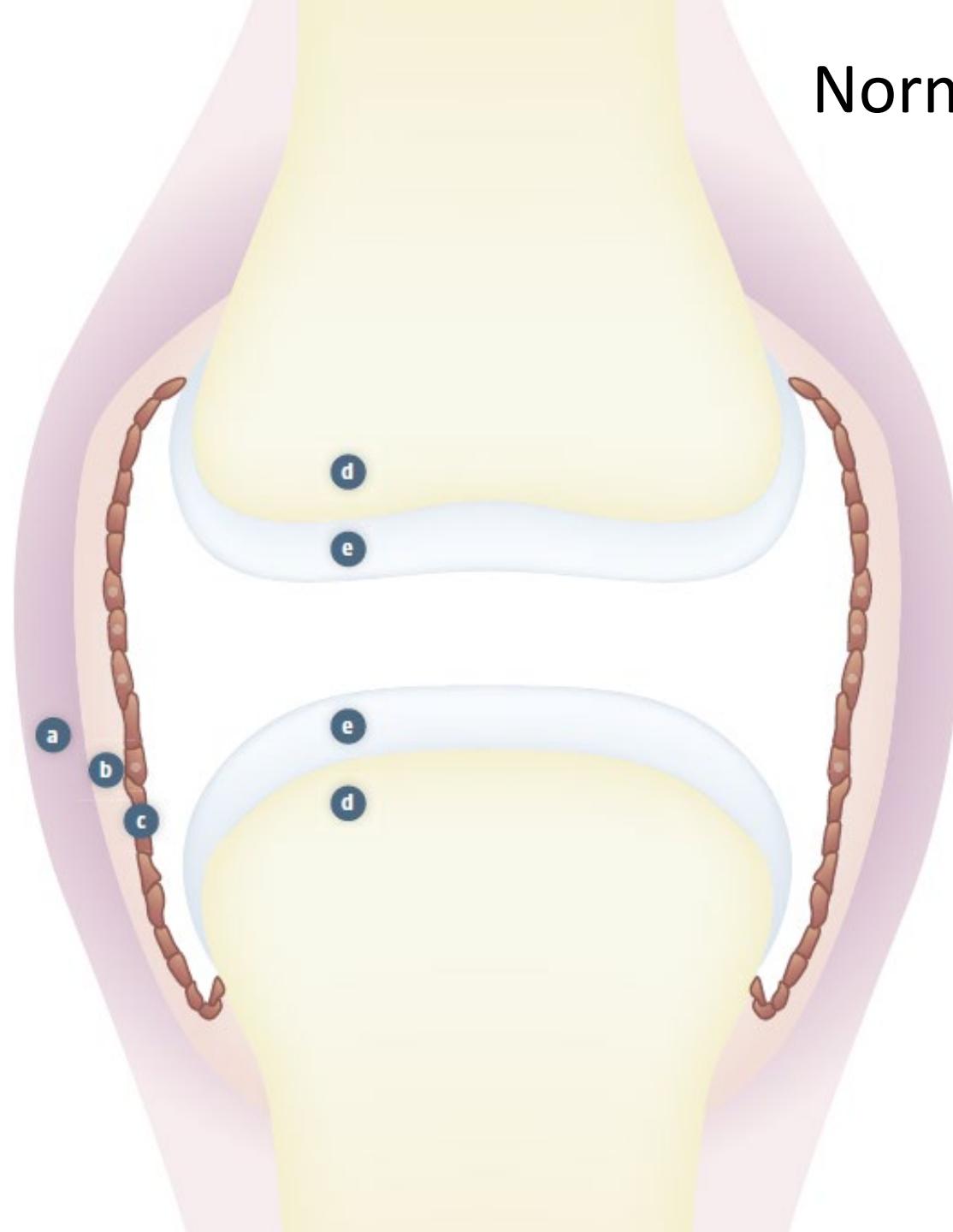
Klinische Phase Arthritis

Genetische Suszeptibilität und Umweltfaktoren



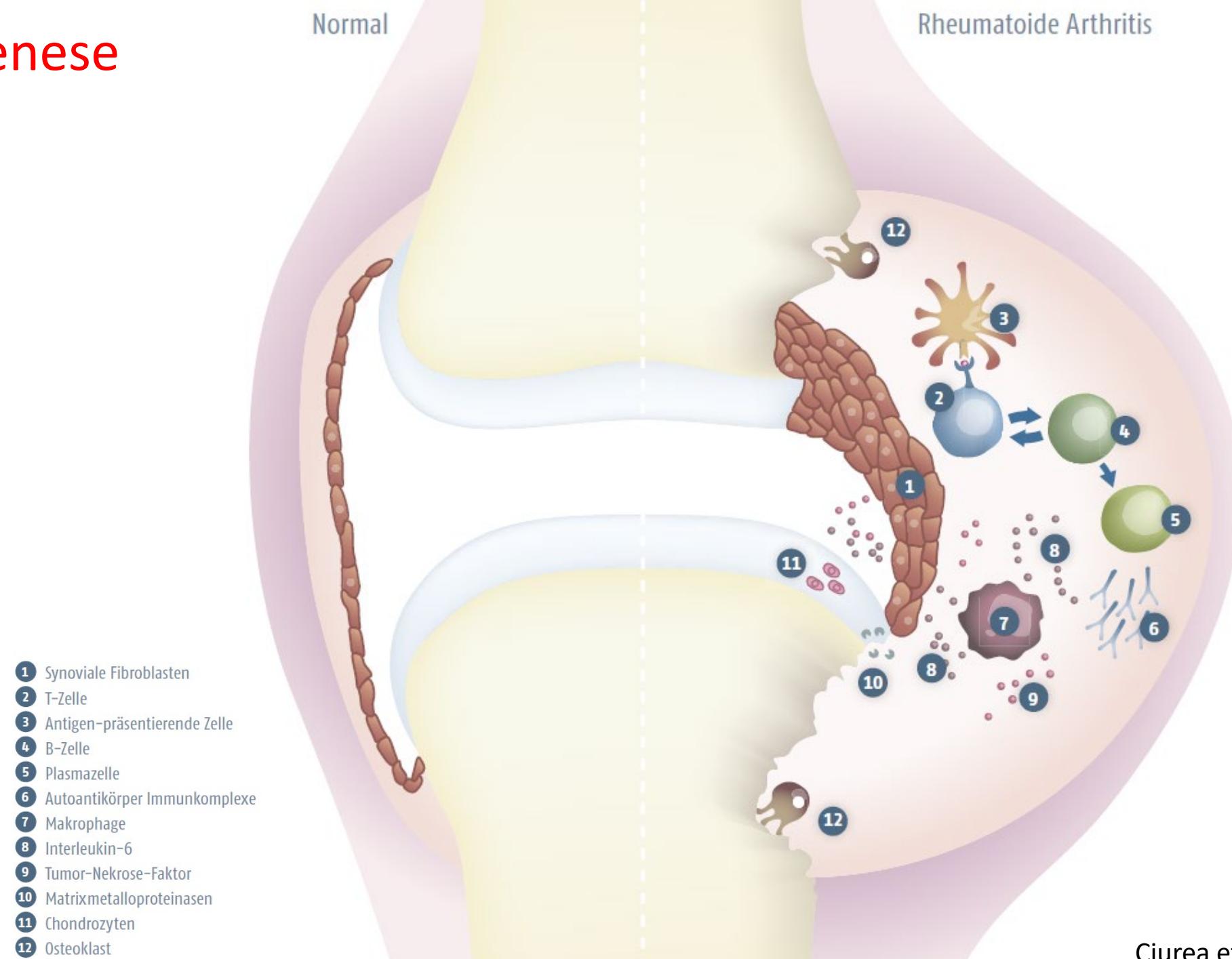
Pathogenese

Normales Gelenk



- a** Gelenkkapsel
- b** Synovium
- c** Synoviozyten
- d** Knochen
- e** Knorpel

Pathogenese



RA Pathogenese

Klinische Phase

Synovitis

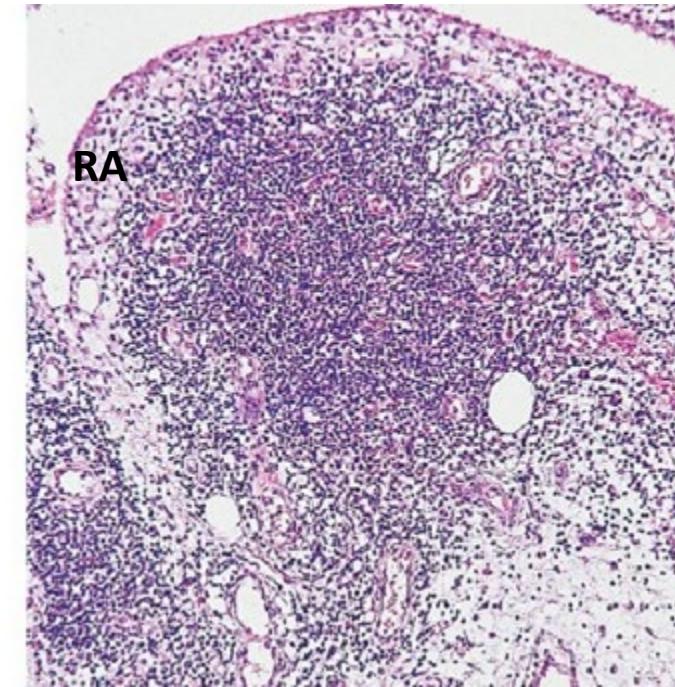
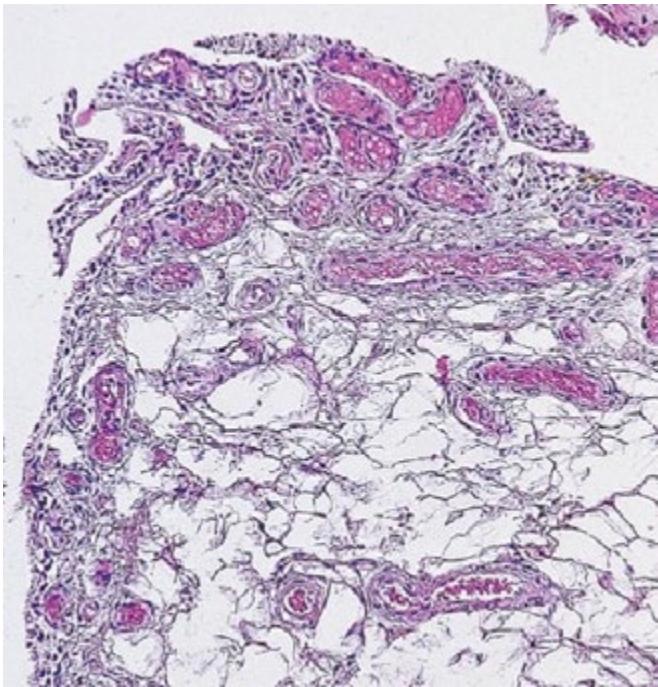
- Einwandern von Entzündungszellen ins Gelenk
- Produktion von Zytokinen
- Synoviale Proliferation (Pannus)

Gelenkdestruktion

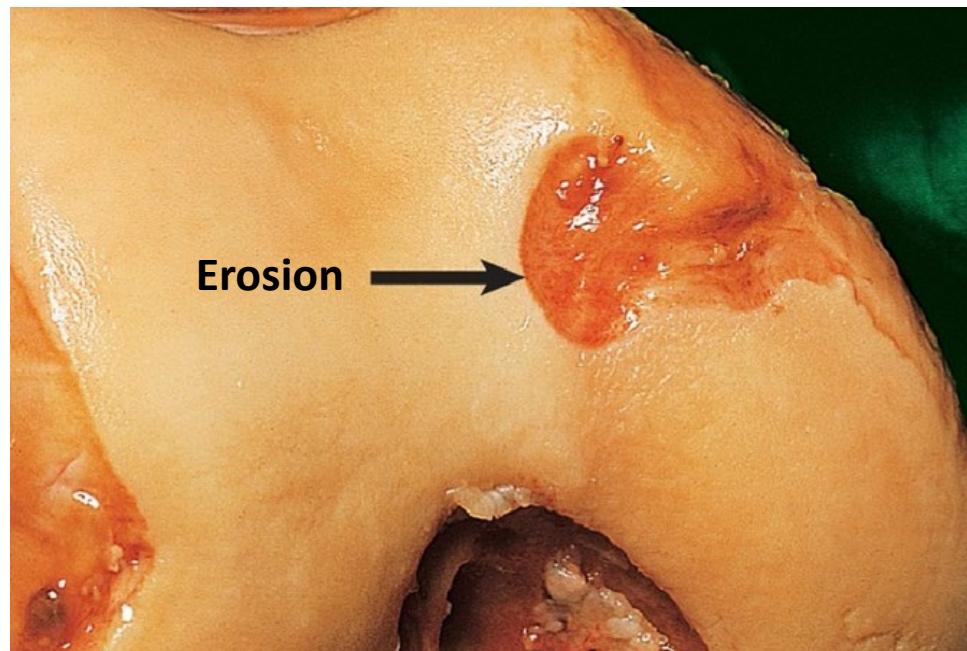
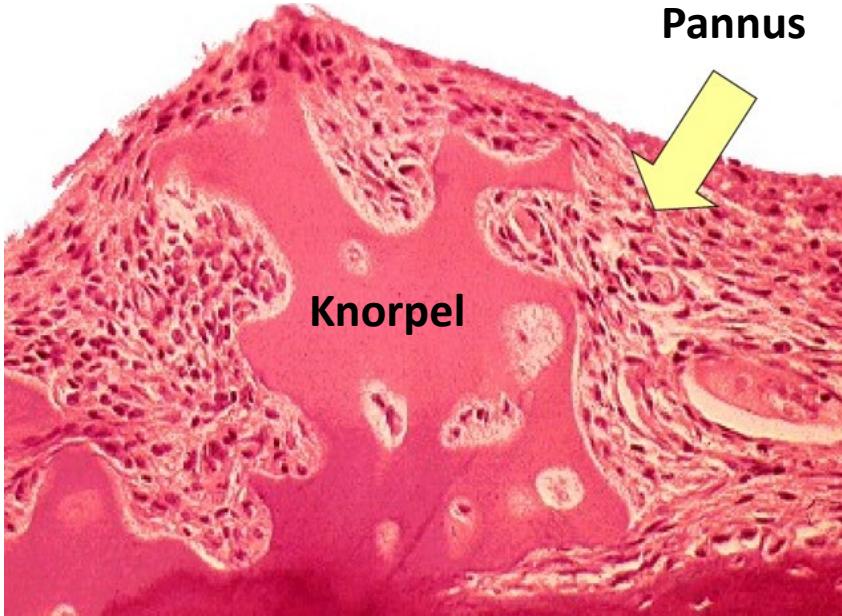
- Aktivierung von Osteoklasten (Knochenerosion)
 - Aktivierung von Fibroblasten (Produktion von Proteasen:
Abbau von Kollagen und Knorpel)
 - Destruktion von Kapseln, Sehnen und Bänder)
- Funktionsbeeinträchtigung

Normales

Synovium



**Synovitis
(Pannus)**



RA Pathogenese

Zytokine bei RA

Entscheidende Rolle der Zytokine bei der Entstehung und Chronifizierung der RA

zytokine werden gehemmt

Tumor Nekrose Faktor alpha:

- Produziert von Synovialmakrophagen
- Aktiviert Entzündungszellen: Proliferation, Zytokinproduktion, Expression von Adhäsionsmolekülen, Proteasenproduktion

Weitere proinflammatorische Zytokine bei RA

- IL-6
- IL-1
- IL-17

Merkpunkte RA

Aetiologie/Pathogenese

- Prävalenz 1/100, M:F 1:3
- Aetiologie unbekannt
 - Assoziation mit bestimmten HLA-Allelen
 - Umweltfaktoren
- Autoimmungenese: Autoantikörperfertbildung
- Synovitis
 - Synoviale Proliferation
 - Einwandern von Entzündungszellen
 - Zytokinproduktion (z.B. TNF- α , IL-6)
- Zerstörung von Knorpel und Knochen

Nicht alle Patienten sind AK positiv

Symptome

- Gelenkschmerzen
 - Ruheschmerzen, eher Besserung bei Bewegung
 - Keine Besserung in Ruhe, Dauerschmerzen
- Gelenksteifigkeit
 - Meist Morgensteifigkeit > 1 Stunde
- Kraftverlust
 - Mühe beim Öffnen von Flaschen, etc.
- Gelenkschwellungen
 - Ringe passen nicht mehr



Allgemeinsymptome

- Müdigkeit
- Adynamie
- Inappetenz, Gewichtsverlust
- Subfebrile Temperaturen



Gelenkbefallmuster bei RA

- Symmetrischer Befall
- Fast immer Hände betroffen
 - MCP, PIP, Handgelenke
 - DIP-Gelenke ausgespart
- Befall grosser Gelenke möglich
 - Hüften in der Regel nicht betroffen
- Halswirbelsäulenbefall in ca. 30%
 - Vor allem C1/2



Befunde bei RA: Frühstadium

- Synovitiden
 - Weiche Schwellung der Gelenke
 - Druckdolenz über Gelenkspalt
 - Gelenkerguss
- Tenosynovitiden
 - Schwellung der Sehnenscheiden
- Bursitiden
 - Weiche bis prall elastische Schwellung

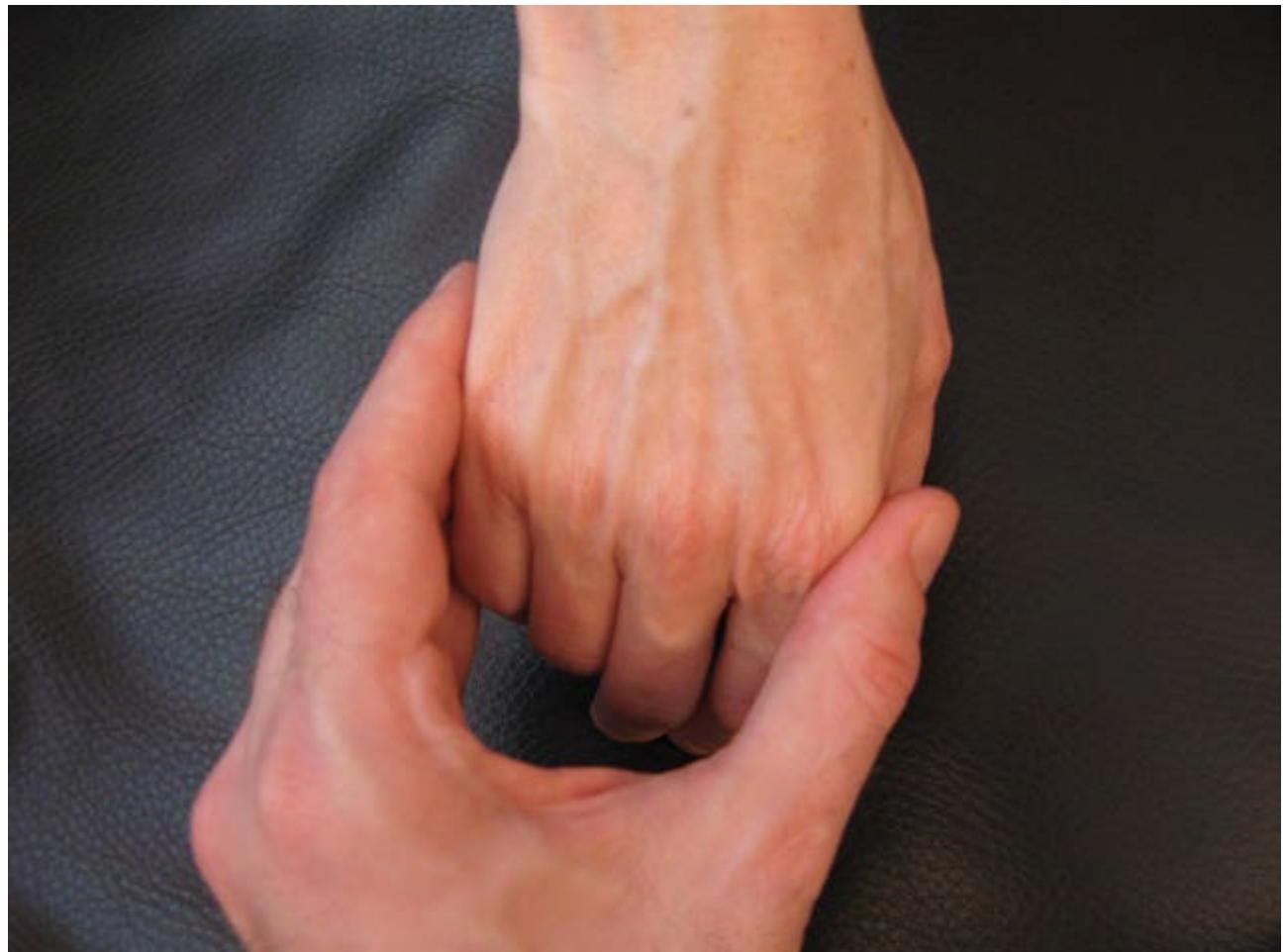


Hauptbefund bei Arthritis: Weiche tastbare Schwellung
der entzündeten Synovialmembran (Synovitis)

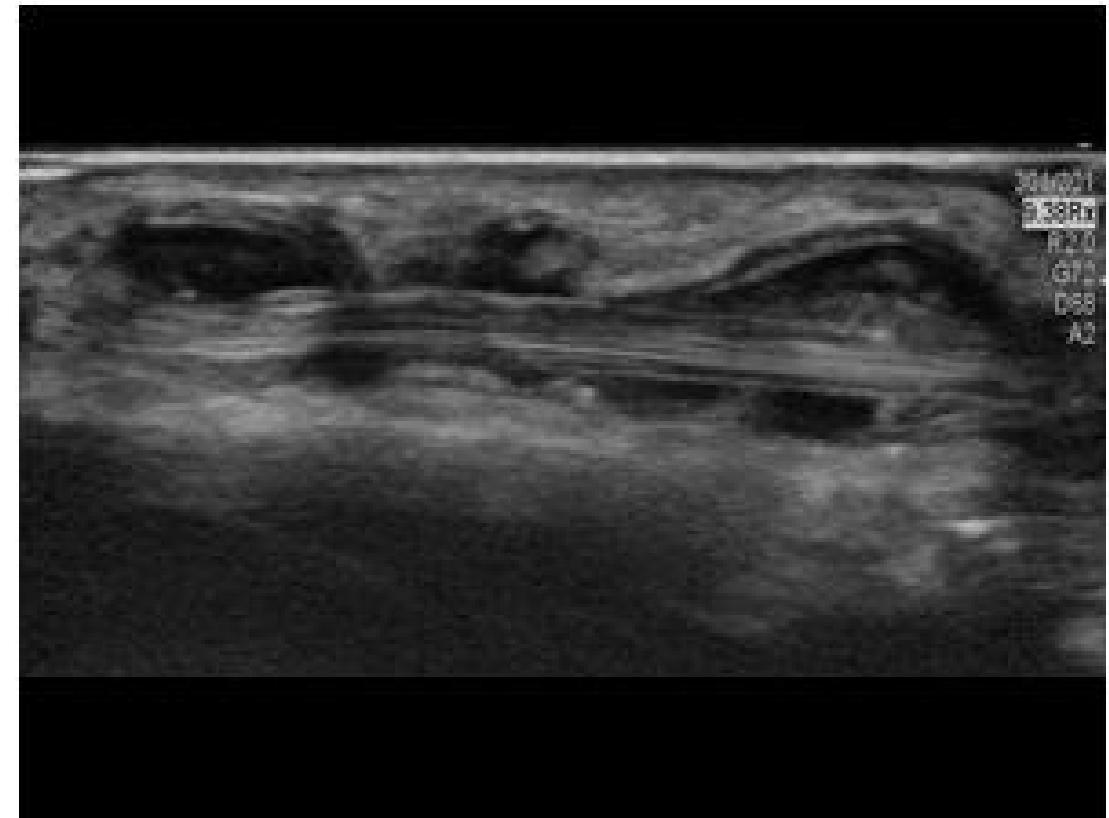


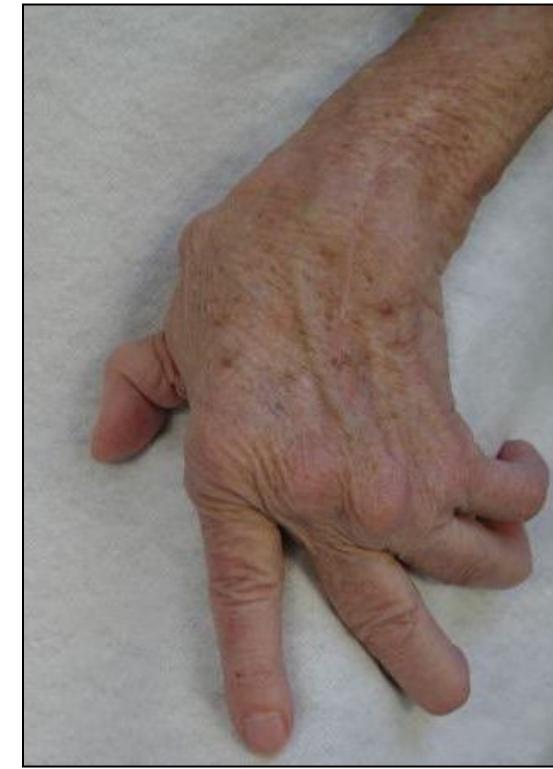
Untersuchung: **Gaenslen-Zeichen**

Querkompressionsschmerz
von Händen und Füßen
(entspricht einer Druckdolenz
im Bereich der Grundgelenke)



Tenosynovitis



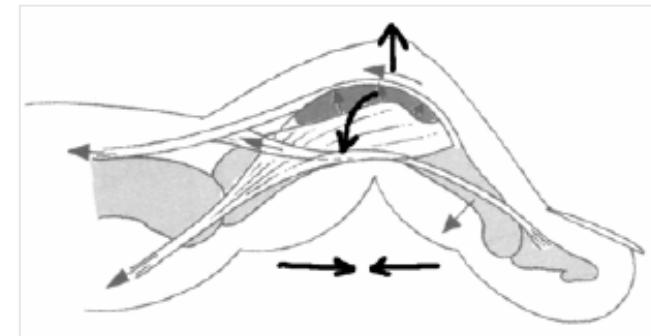


Befunde bei RA: Spätstadium



Schwanenhalsdeformität

Knopflochdeformität





Ulnardeviation in den MCP-Gelenken bei Subluxation

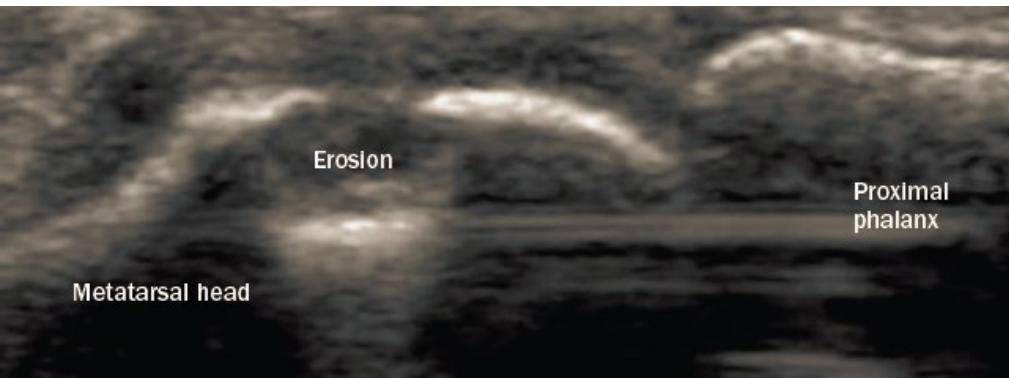
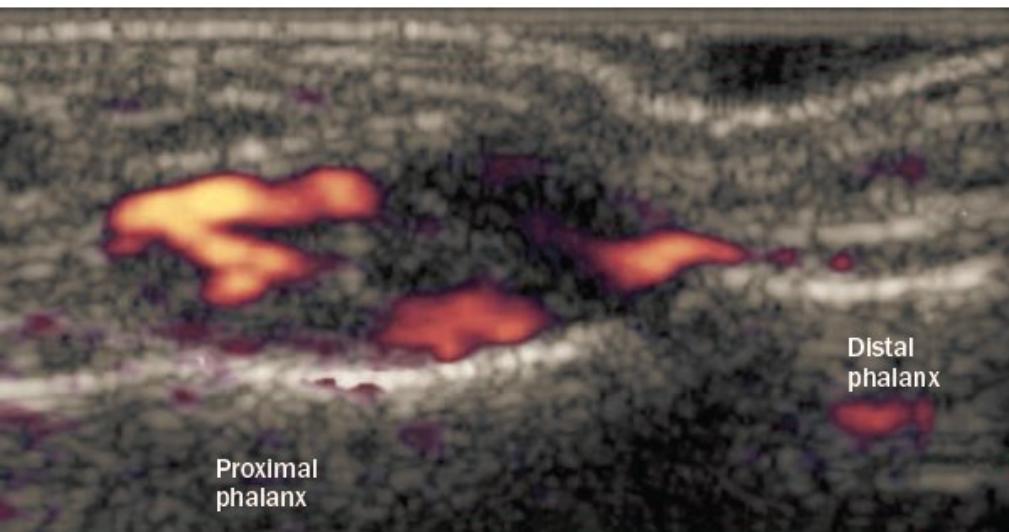


Z-Daumen

Bildgebung bei RA

- Ultraschall
- MRI
- Röntgen





Ultraschall (Sonographie)

- Feststellung der Synovitis und Erosionen im Frühstadium
- Verlaufsbeobachtung der Entzündung

MRI

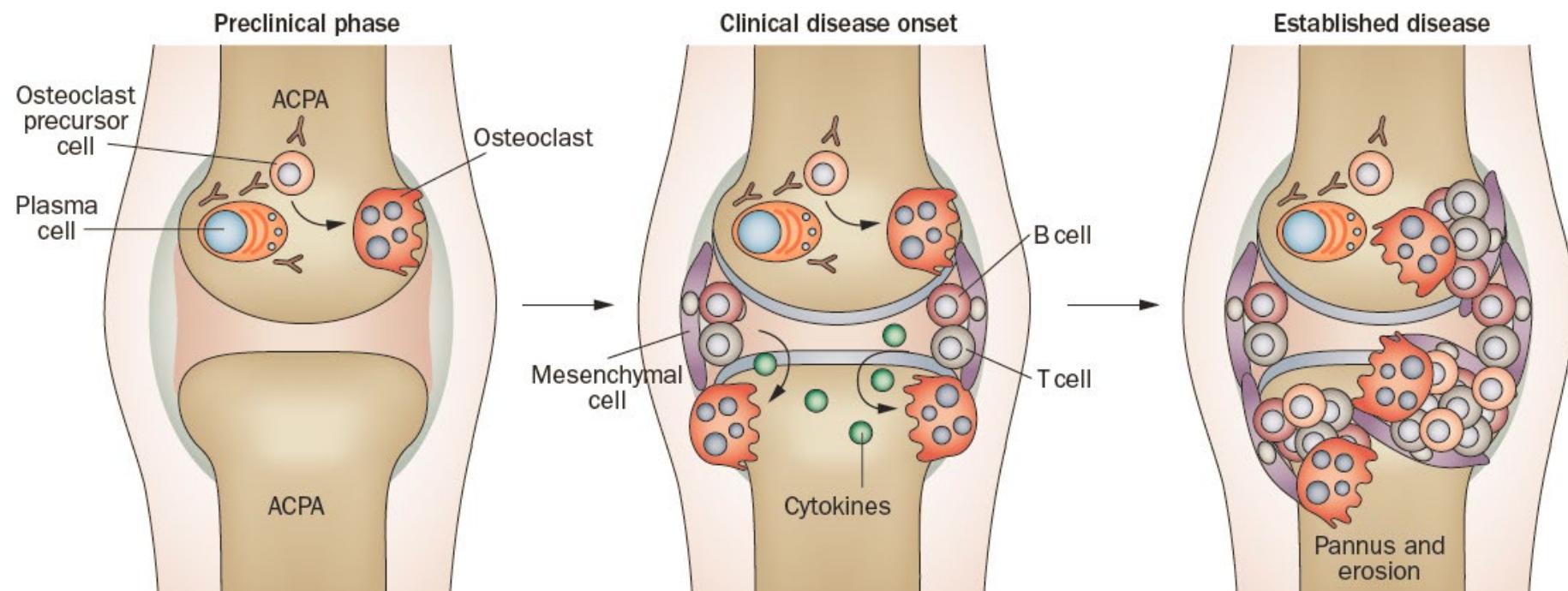


- Goldstandard für Detektion von Synovitis und Erosionen

Röntgenbefunde bei RA

- Periartikuläre Weichteilschwellung
 - Gelenknahe Osteopenie
 - Gelenkspaltverschmälerung
 - Knochenerosionen
- } Frühstadium
-
- Gelenksdestruktion mit Subluxationen
 - Ankylose
- } Spätstadium

Progression der Röntgenveränderungen bei RA

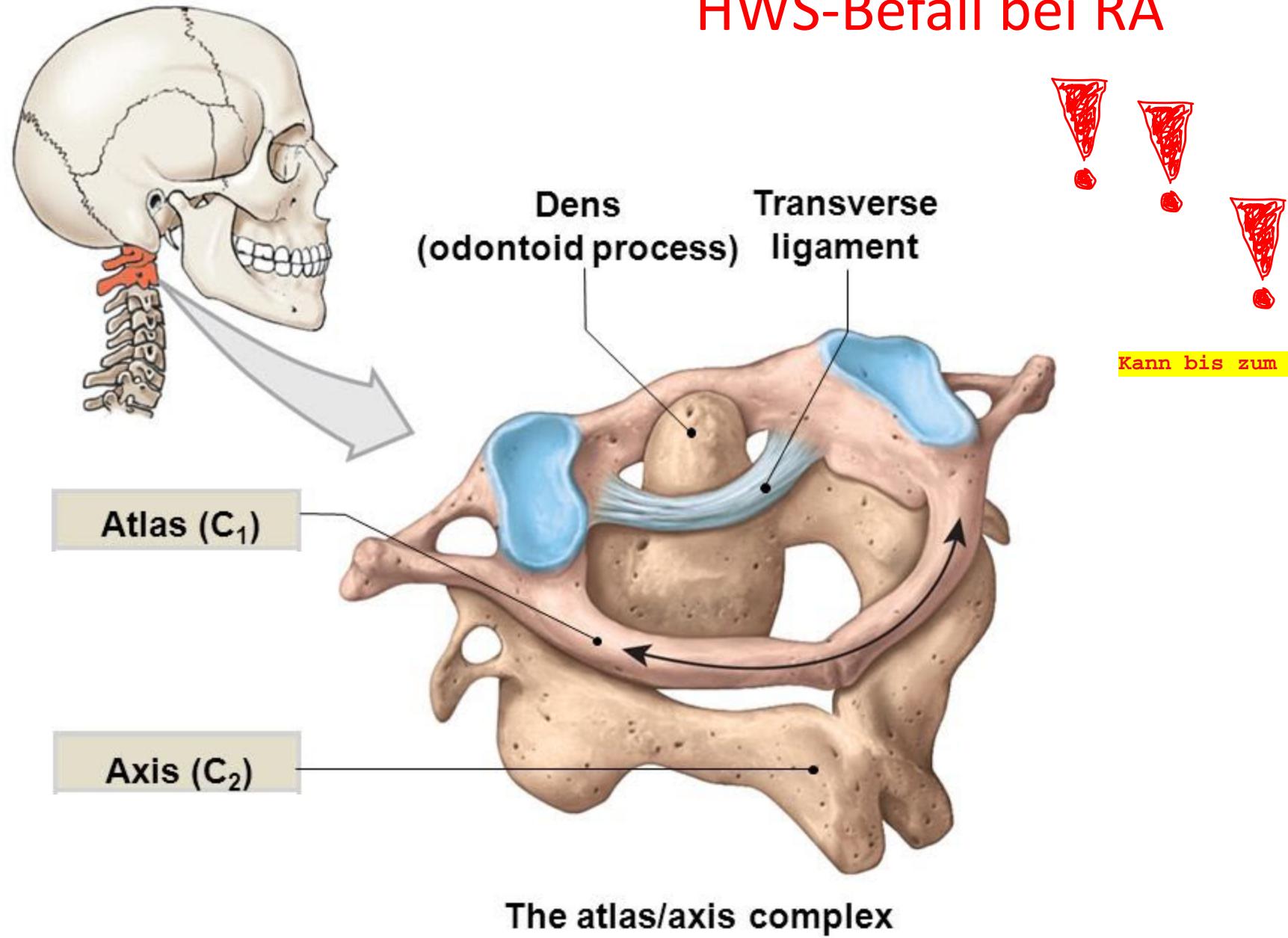


Radiologisches Spätstadium bei RA

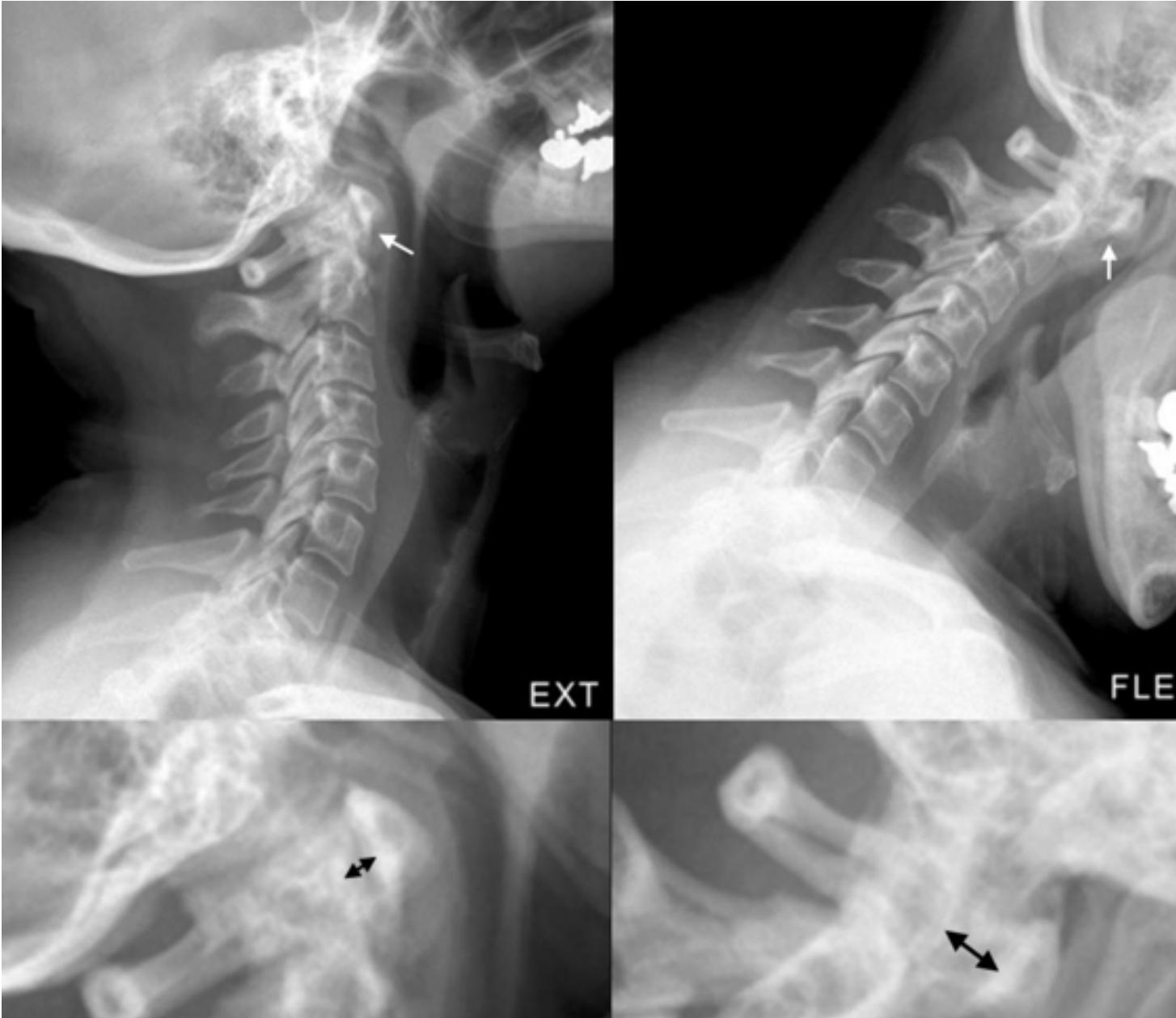




HWS-Befall bei RA



HWS-Befall bei RA: atlanto-dentale Dissoziation



HWS-Befall bei RA: atlanto-dentale Dissoziation



Labordiagnostik bei RA

- Entzündungsparameter
 - BSR 
 - CRP 
 - Blutbild (Leukozytose, Thrombozytose)

Labordiagnostik bei RA

- Diagnostische Marker
 - Rheumafaktoren (RF)
 - Autoantikörper gegen IgG-Fc
 - Sensitivität ca. 70%, Spezifität ca. 85%
 - Nicht spezifisch für RA
 - (5-10% gesunde Individuen, Sjögren, SLE, HIV, HBV, HCV, Tbc, Sarkoidose, etc)
 - Anti-CCP-Antikörper (engl: ACPA)
 - Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine
 - Sensitivität ca. 65%, Spezifität ca. 95%

RF und ACPA sind assoziiert mit erosivem Verlauf und können Jahre vor Ausbruch der Erkrankung positiv sein.

Erkrankung tatsächlich vorhanden?

| | | ja | nein | Summe |
|----------------------|---------|--------------------------------|--------------------------------------|---|
| Screeningtest | positiv | a (richtig positiv) Treffer | b (falsch positiv) Falscher Alarm | a + b |
| | sagt: | negativ | c (falsch negativ) Verpasser | d (richtig negativ) Korrekte Ablehnung |
| | Summe | a + c | b + d | a + b + c + d |

- **Sensitivität:** Kranke Personen, die vom Test als krank erkannt werden. $a/(a+c)$
- **Spezifität:** Gesunde Personen, die vom Test als gesund erkannt werden. $d/(b+d)$
- **Positiver Vorhersagewert** (positive predictive value): Wahrscheinlichkeit, dass das Individuum erkrankt ist, wenn der Test positiv ausfällt. $a/(a+b)$
- **Negativer Vorhersagewert** (negative predictive value): Wahrscheinlichkeit, dass das Individuum gesund ist, wenn der Test negativ ausfällt. $d/(c+d)$

Extra-artikuläre Manifestationen bei RA

- Allgemein: Fieber, Müdigkeit, Gewichtsverlust
- **Rheumaknoten**



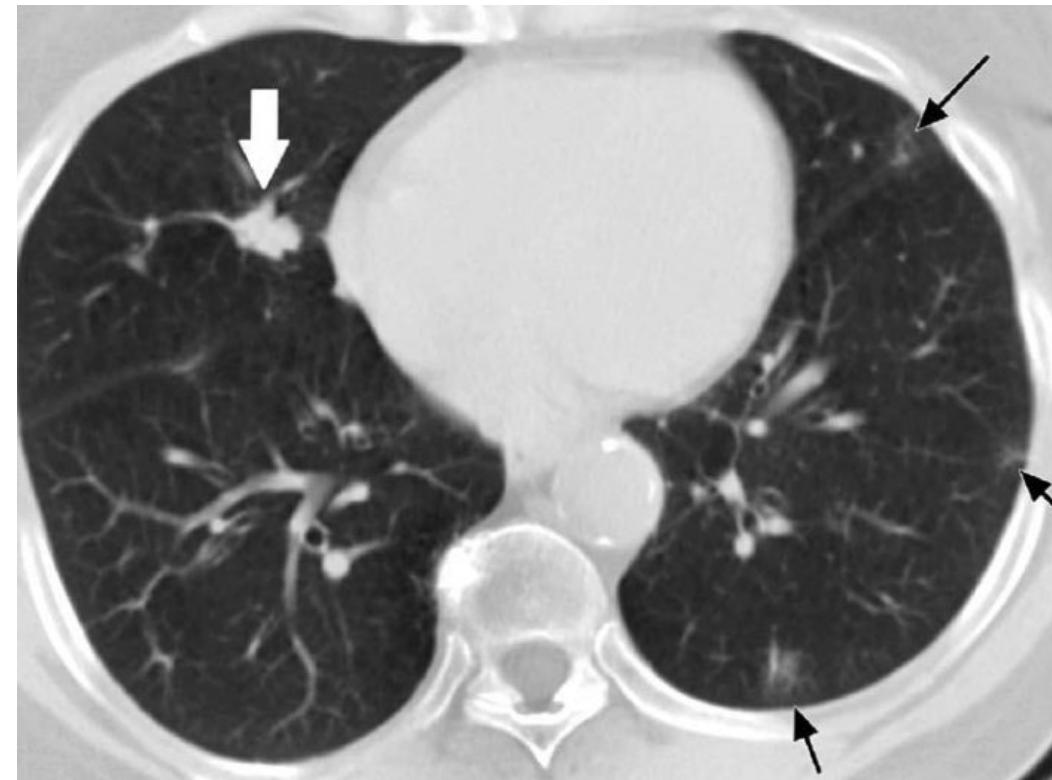
Extra-artikuläre Manifestationen bei RA

- Herz: Perikarditis, Rheumaknoten im Myokard
- Gefäße: Vaskulitis



Extra-artikuläre Manifestationen bei RA

- Lunge
 - Pleuritis/Pleuraerguss
 - Interstitielle Fibrose
 - Intrapulmonale Rheumaknoten



Extra-artikuläre Manifestationen bei RA

- Neurologische Komplikationen
 - Kompressionsneuropathien
(Karpaltunnelsyndrom)

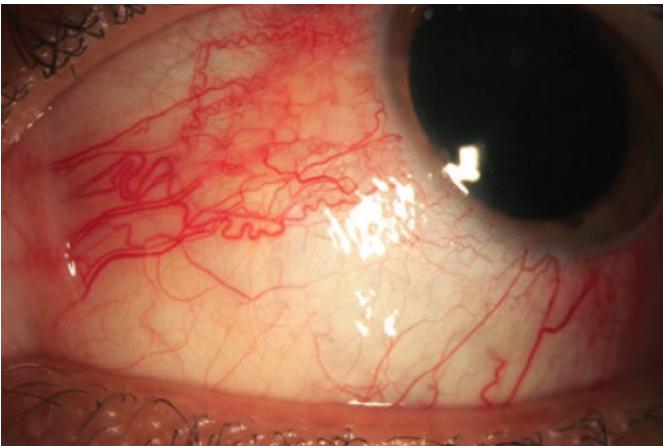
Wenn der N.Medianus eingedrückt wird

- Zervikale Myelopathie
bei HWS-Befall

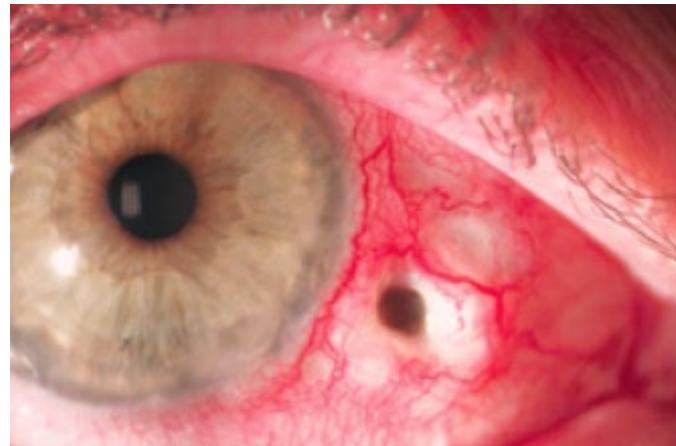


Extra-artikuläre Manifestationen bei RA

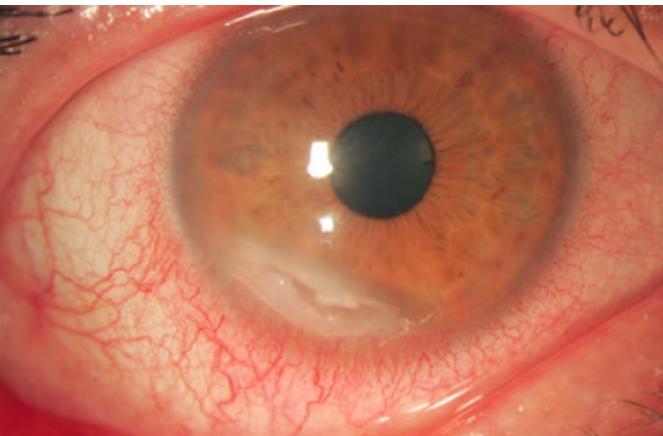
- Augen



Episkleritis



Nekrotisierende Skleritis



Keratitis (perforierend)

Am häufigsten: Keratokonjunktivitis sicca bei sekundärem Sjögren-Syndrom

Merkpunkte RA

Klinik

- RA: chronische entzündliche Erkrankung primär der Gelenke (Polyarthritis)
- Typisches Gelenksbefallsmuster
 - Symmetrischer Hand-/Fingergelenksbefall (nicht DIP)
- Serologische Marker: RF, anti-CCP-AK
- Charakteristische Röntgenbefunde
 - Erosionen
- Gelenkzerstörung: typische Fehlstellungen



Rheumatoide Arthritis

Diagnose & Therapie

Diagnose der rheumatoide Arthritis

Klinische Diagnose

- Polyarthritis
- Gelenkbefallsmuster
- Serologie: Rheumafaktoren, anti-CCP-AK
- Typische radiologische Veränderungen



Hilfestellung durch Klassifikationskriterien

Problem: Frühdiagnose

Die 2010 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für RA

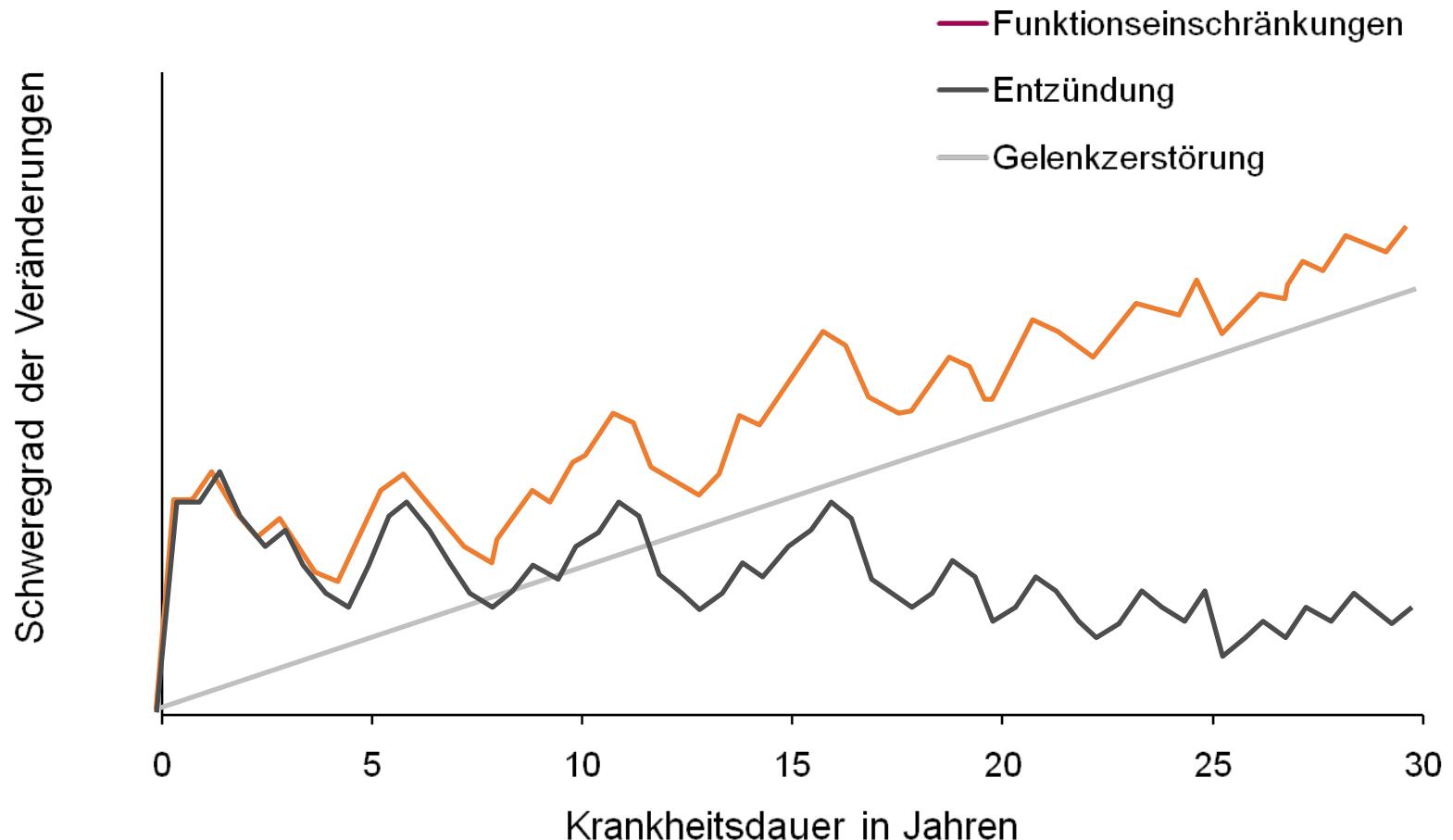
| Definite RA: Score ≥6/10 | Score |
|--|-------|
| Target population (Who should be tested?): Patients who | |
| 1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)* | |
| 2) with the synovitis not better explained by another disease† | |
| Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D; a score of ≥6/10 is needed for classification of a patient as having definite RA)‡ | |
| A. Joint involvement§ | |
| 1 large joint¶ | 0 |
| 2–10 large joints | 1 |
| 1–3 small joints (with or without involvement of large joints)#+ | 2 |
| 4–10 small joints (with or without involvement of large joints) | 3 |
| >10 joints (at least 1 small joint)** | 5 |
| B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)†† | |
| Negative RF <i>and</i> negative ACPA | 0 |
| Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA | 2 |
| High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA | 3 |
| C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡ | |
| Normal CRP <i>and</i> normal ESR | 0 |
| Abnormal CRP <i>or</i> abnormal ESR | 1 |
| D. Duration of symptoms§§ | |
| <6 weeks | 0 |
| ≥6 weeks | 1 |

Langzeitprognose der RA

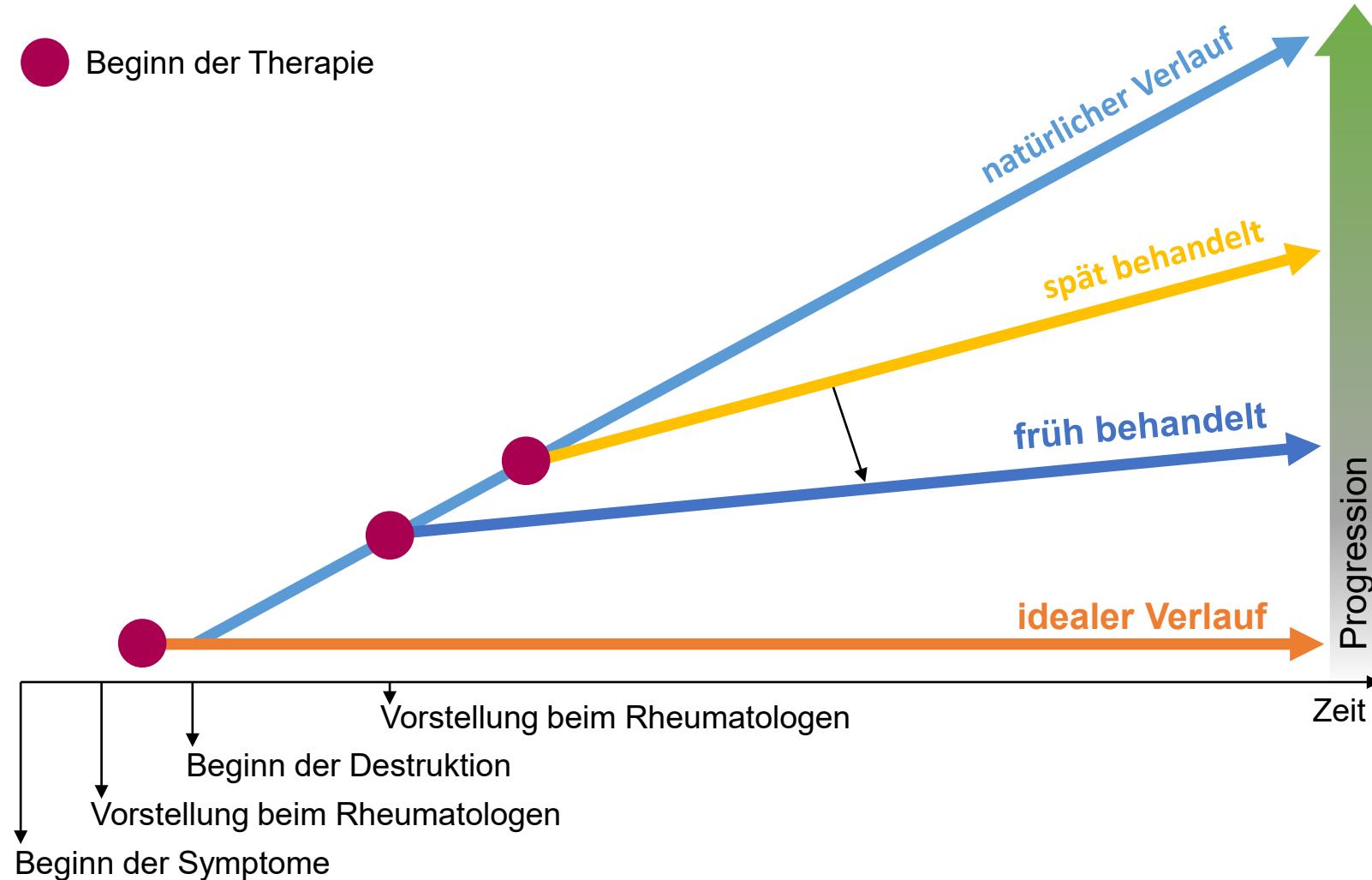
Falls suboptimal behandelt:

- Funktionelle Behinderung innert 10 Jahren bei 50% der Pat
- 1/3 der Patienten werden arbeitsunfähig innert 5 Jahren
- Lebenserwartung insgesamt um ca. 5-10 Jahren vermindert

Aber: grosse Variabilität



Einfluss des Therapiebeginns auf den Krankheitsverlauf



Behandlung

Medikamente

Ergotherapie

Physiotherapie

Operationen

Pat. Schulung

Beratung

Behandlung der RA

Therapie-Ziele:

- Unterdrückung der Entzündungsaktivität
- Verhinderung der Knochenzerstörung

Medikamente

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
 - Diclofenac, Ibuprofen, etc.
- Kortikosteroide
 - Prednison
 - Einsatz im Schub oder als low-dose Behandlung ergänzend zu Basistherapie

Viele NW, darum kann man sie nicht über längere Zeit geben
- Basitherapeutika

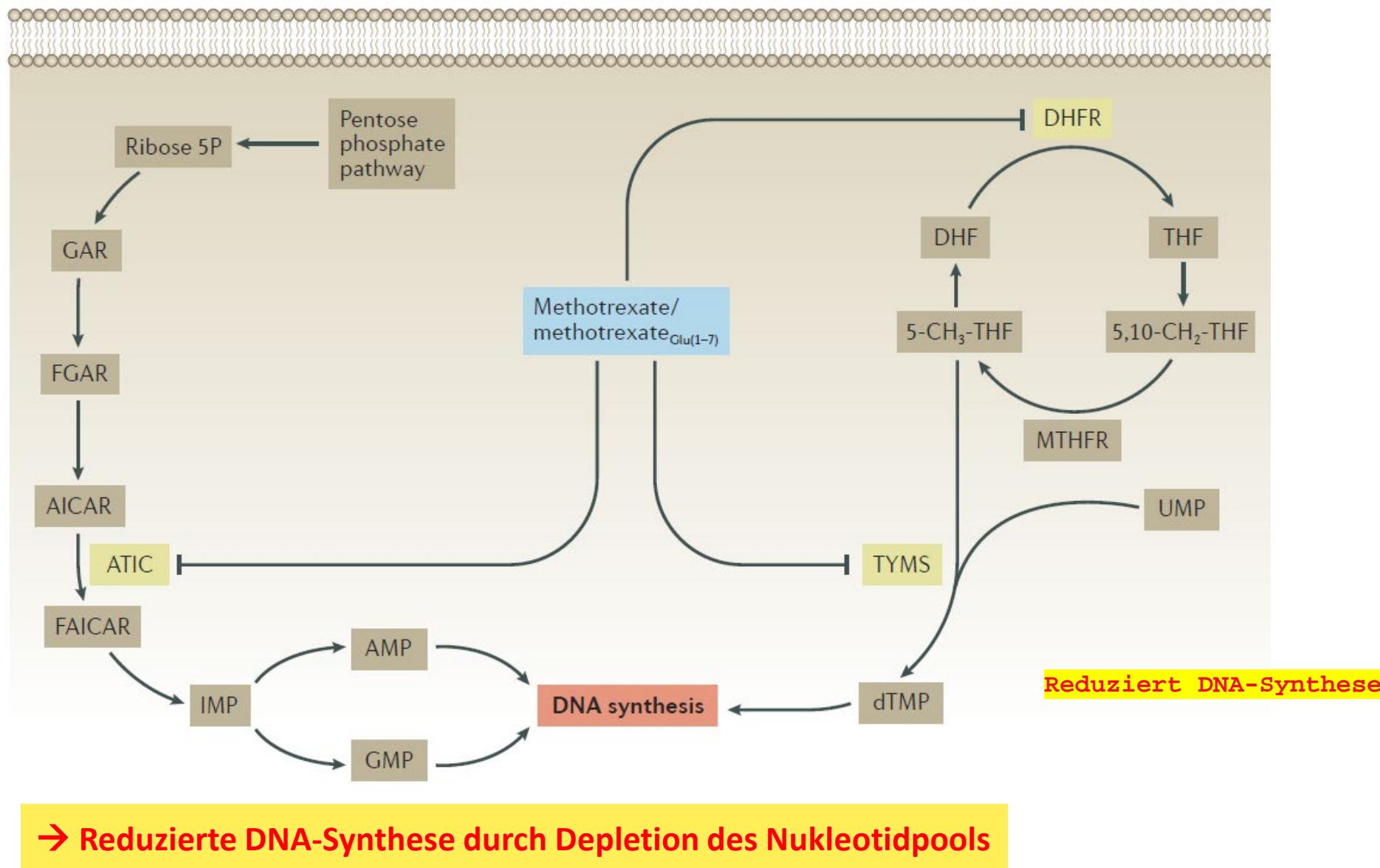
Basistherapeutika

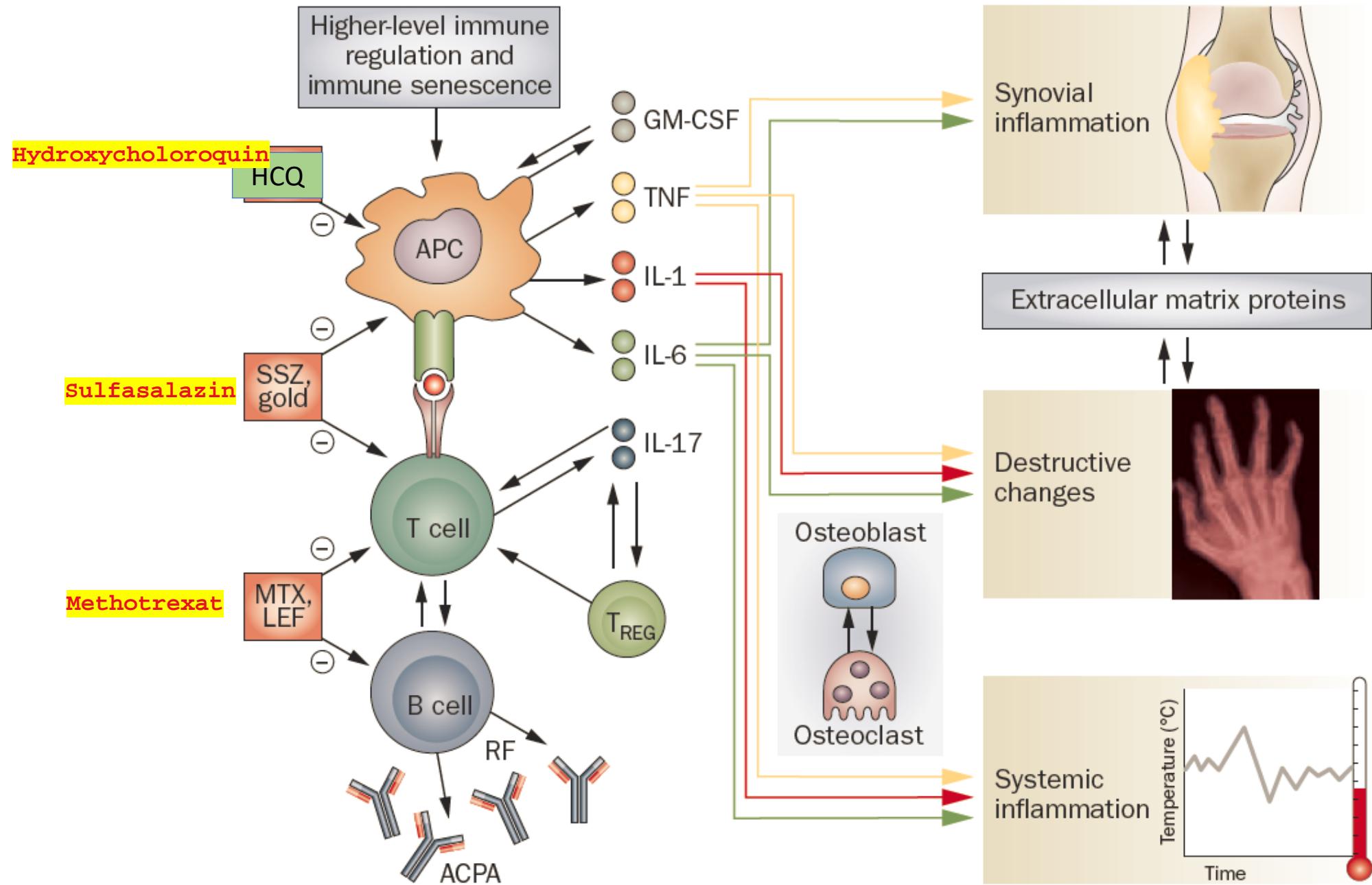
Basismittel können den Verlauf der Erkrankung beeinflussen
Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)
(steroidsparend)

| Synthetische Basistherapeutika | | Biotechnologische Basistherapeutika | |
|--------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Biologika | | | |
| Konventionell | Gezielt (Inhibitoren von Janus-Kinasen) | Hemmer von TNF-alpha | Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab |
| Methotrexat | Tofacitinib | Hemmer von Interleukin-6 | Sarilumab, Tocilizumab |
| Leflunomid | Baricitinib | Hemmer von B-Zellen | Rituximab |
| Sulfasalazin (SSZ) | Upadacitinib | Hemmer von T-Zellen | Abatacept |
| Hydroxychloroquin (HCQ) | | | |

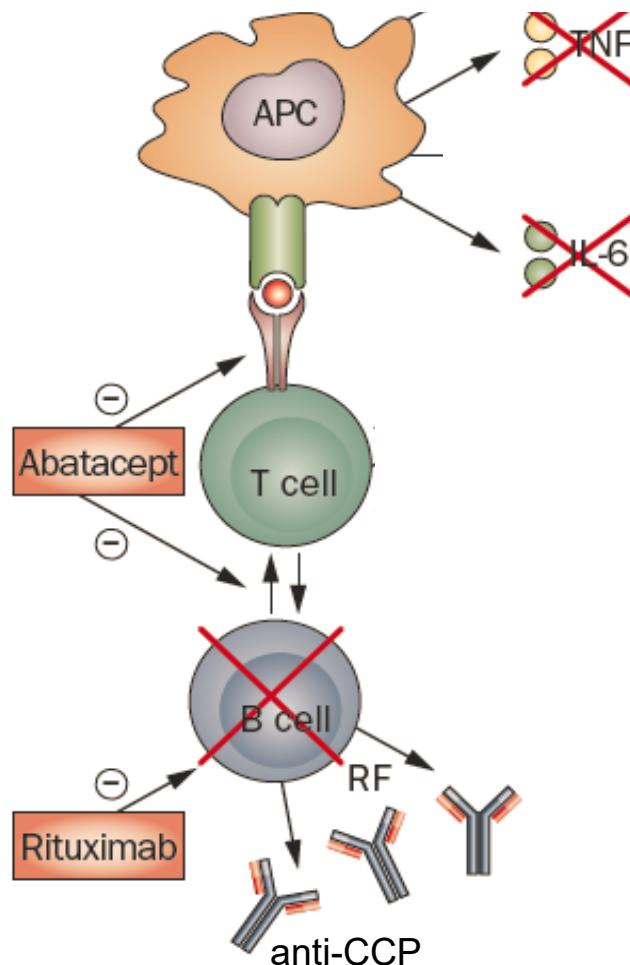


Potentieller Wirkmechanismus von Methotrexat





Wirkmechanismen



TNF-Hemmer

Adalimumab: s.c. alle 2 Wo

Certolizumab: s.c. alle 2 Wo

Etanercept: s.c. wöchentlich

Golimumab: s.c. alle 4 Wo

Infliximab: Infusionen, alle 8 Wochen (oder s.c. alle 2 Wo)

Anti-IL-6-Rezeptor

Tocilizumab: Infusionen alle 4 Wo oder s.c. wöchentlich

Sarilumab: s.c. alle 2 Wo

Co-Stimulations-Hemmer

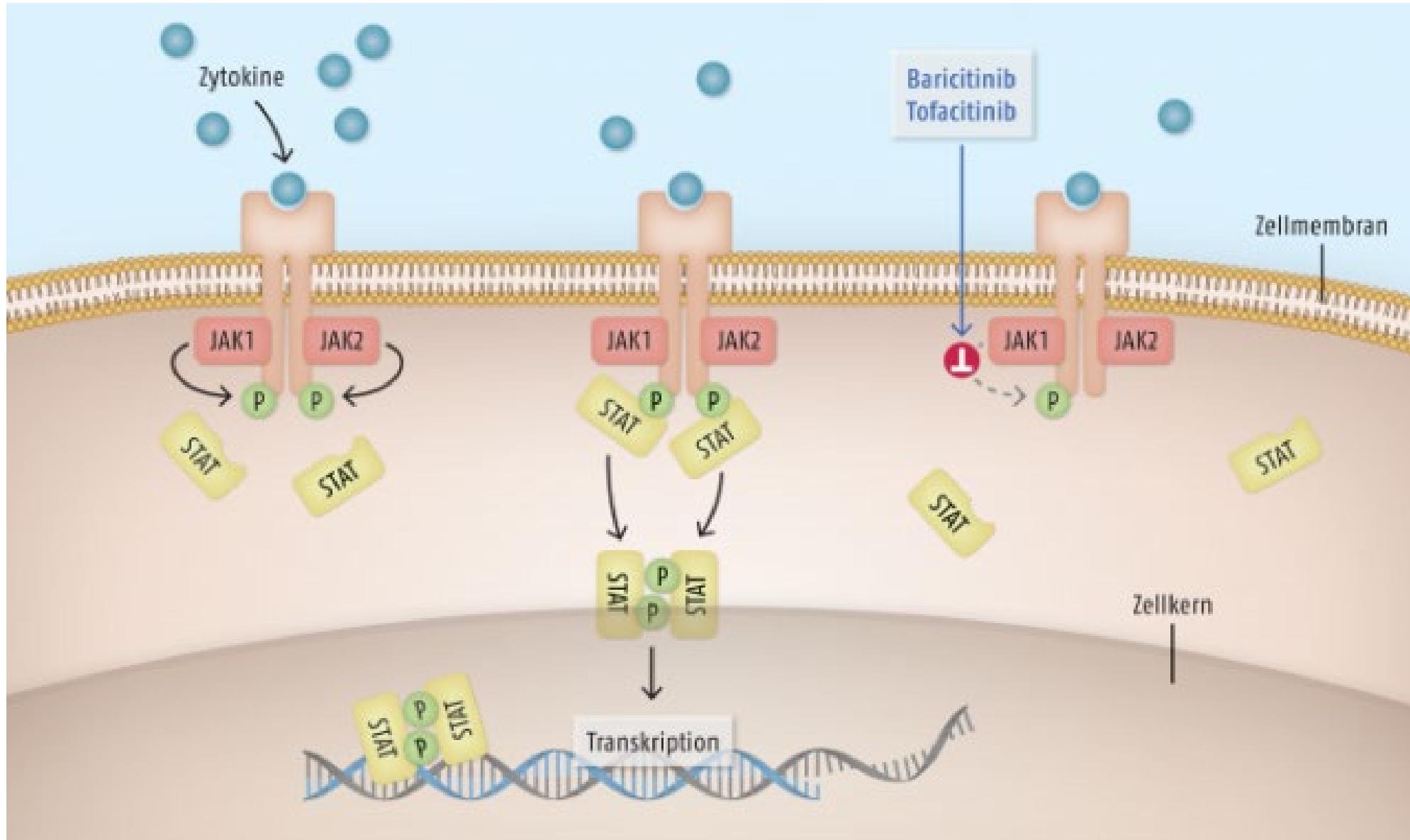
CTLA4-Ig-Fusionsmolekül

Abatacept: Infusionen alle 4 Wo; oder s.c. wöchentlich

B-Zell-Blockade (anti-CD20)

Rituximab: Zyklen à 2 Infusionen; alle 6-12 Mo

Wirkmechanismus von Januskinase (JAK) Inhibitoren



Vorkehrungen vor Immunsuppression

- Anamnese (Hinweise für chronische Infektionen, Auslandaufenthalte?)
- Thorax-Röntgen (Hinweise für latente Tbc: Pleurakuppenschwielen, Granulome?)
- HIV, HBV, HCV Serologien
- Tbc Interferon-Gamma-Release Assay (Quantiferon, TB-Spot)
- Aktualisierung des Impfstatus; Pneumokokken-Impfung (Prevenar); jährliche Grippeimpfung + Shingrix (Gürtelrose)
- Unter Immunsuppression keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen möglich

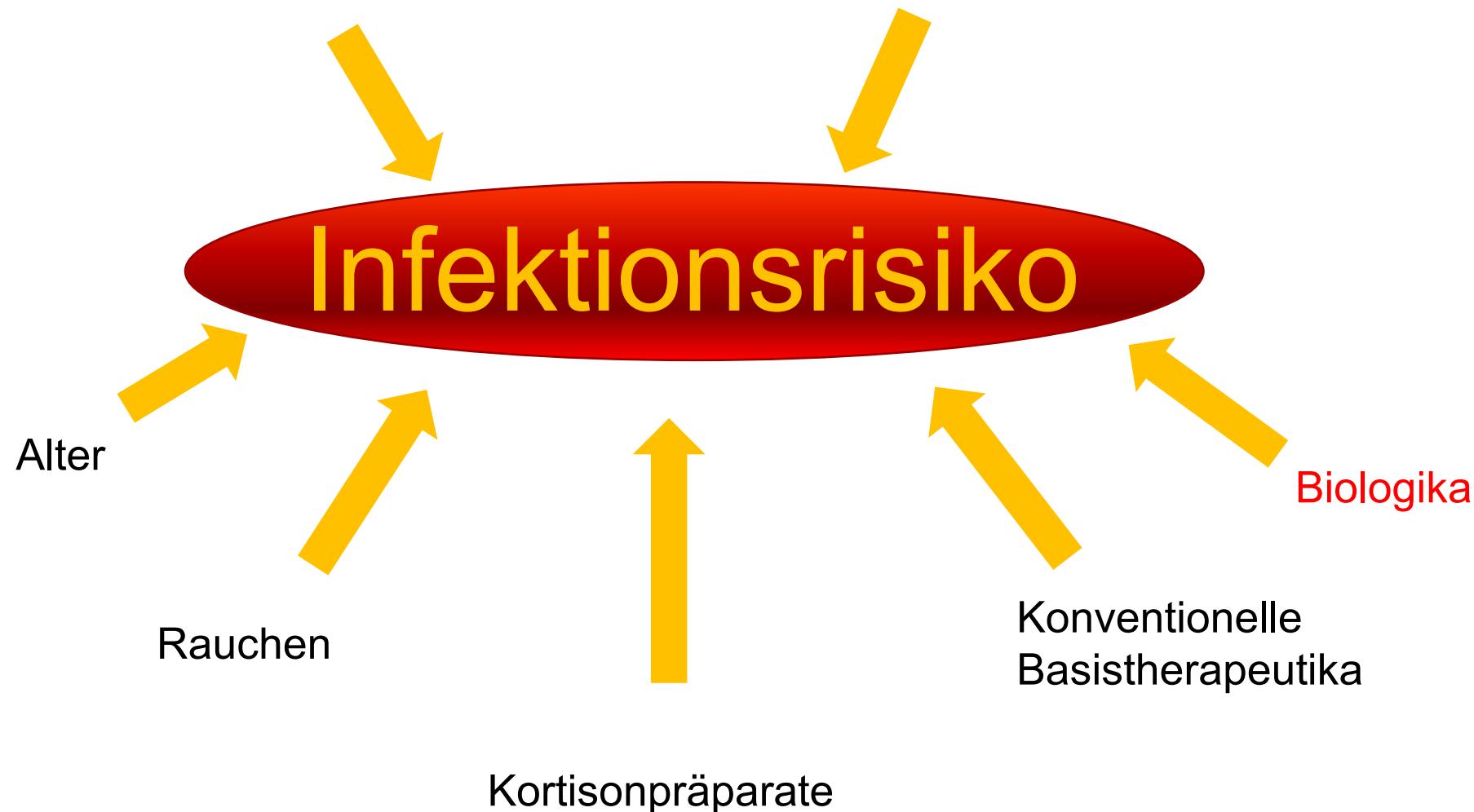
Details unter

<https://www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen>

- Inkl. Empfehlungen zu den einzelnen Basistherapeutika

Rheumatoide Arthritis
Krankheitsaktivität

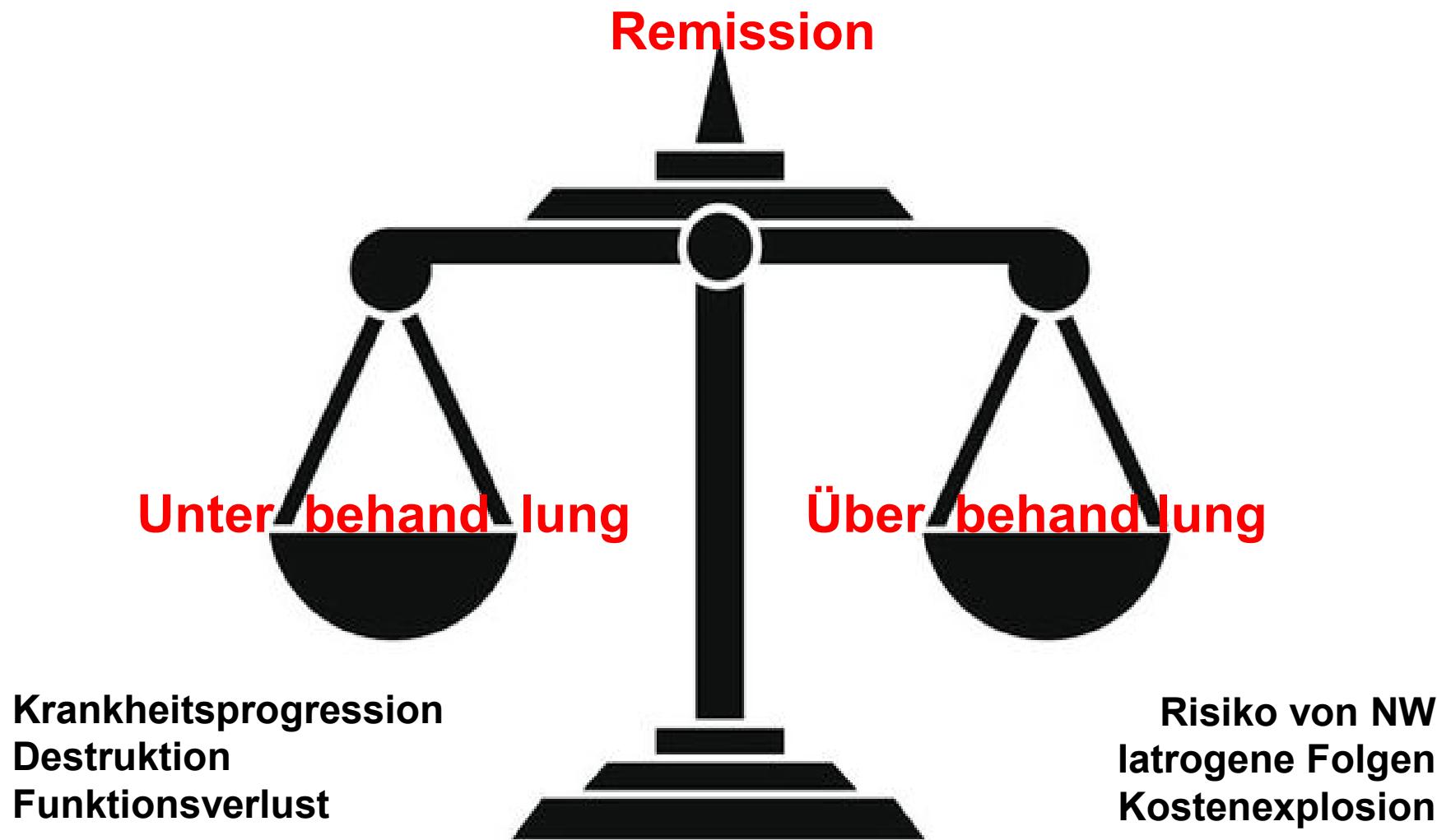
Zusätzliche Erkrankungen
Diabetes, Lungen od. Nierenkrankheiten



Therapieprinzipien

- Früher Beginn einer Basistherapie entscheidend
 - Innerhalb Monaten nach Diagnosestellung
 - Verhinderung von Gelenkzerstörung
- Ziel der Behandlung ist das Erreichen einer Remission
 - Keine klinisch nachweisbare Krankheitsaktivität

Therapieprinzipien



Therapiestrategie

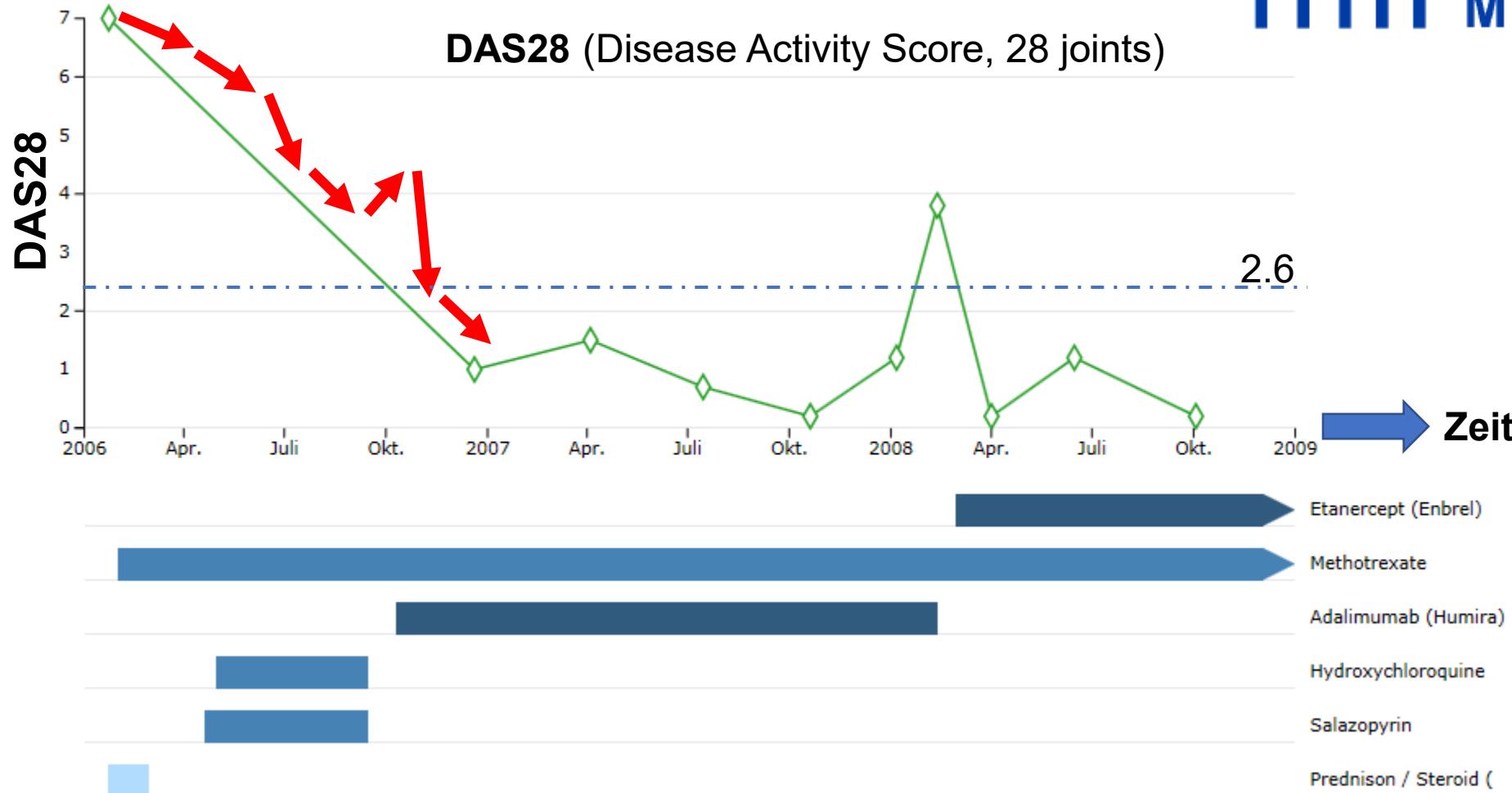


- **Treat-to-Target**
 - Ziel definieren (Remission oder tiefe Krankheitsaktivität)
 - Krankheitsaktivität erfassen (Monitoring alle 1-3 Monate)
 - Behandlung anpassen (Dauer einer Behandlung mit ungenügender Wirkung sollte zwingend <6 Monate sein).

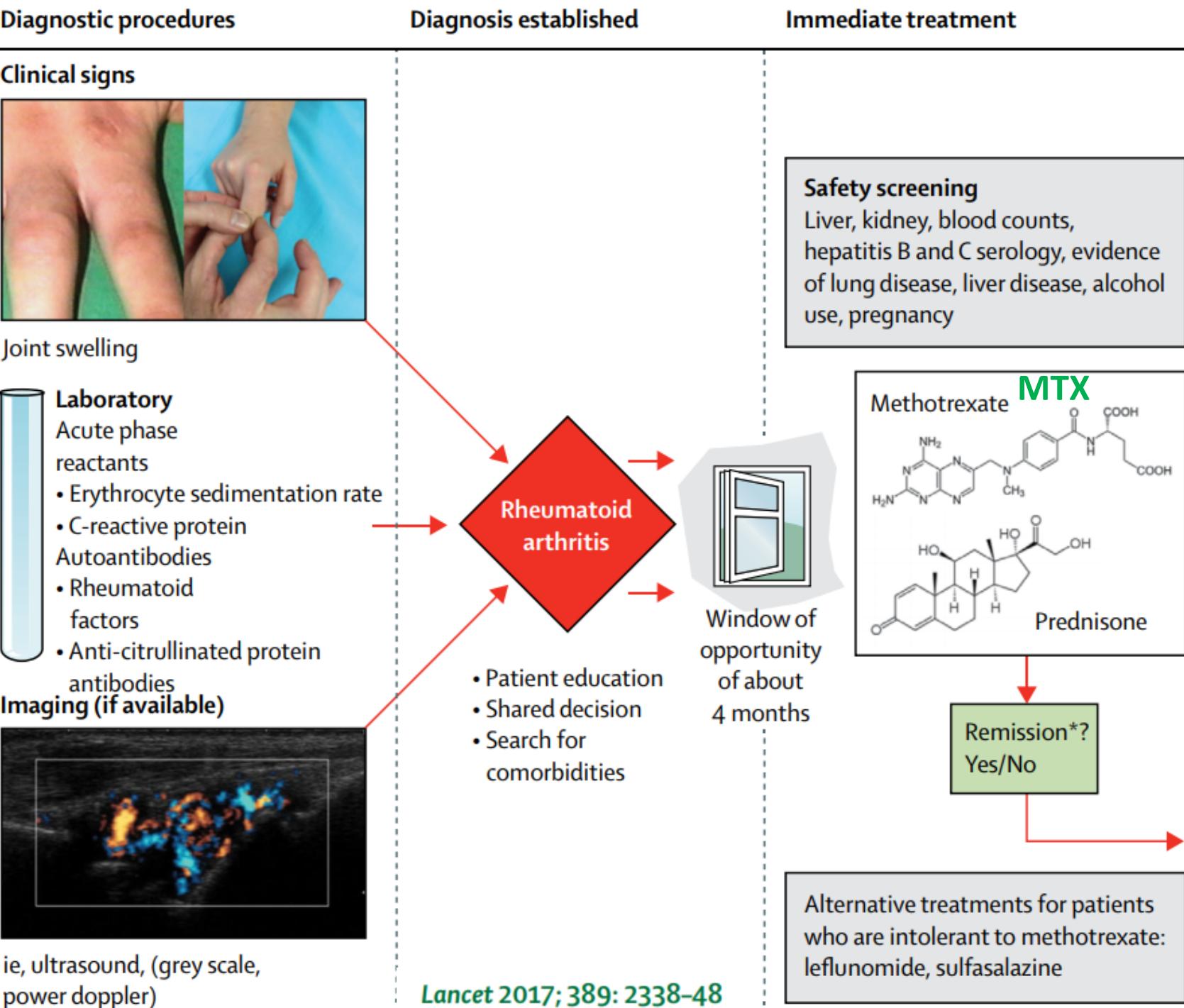
---> Ergibt einen Score (DAS28) anhand von dem man die Therapie anpasst

Swiss Clinical Quality Management

43j-Pat., Krankheitsbeginn vor 6 Wochen,
RF+, anti-CCP+, keine Erosionen

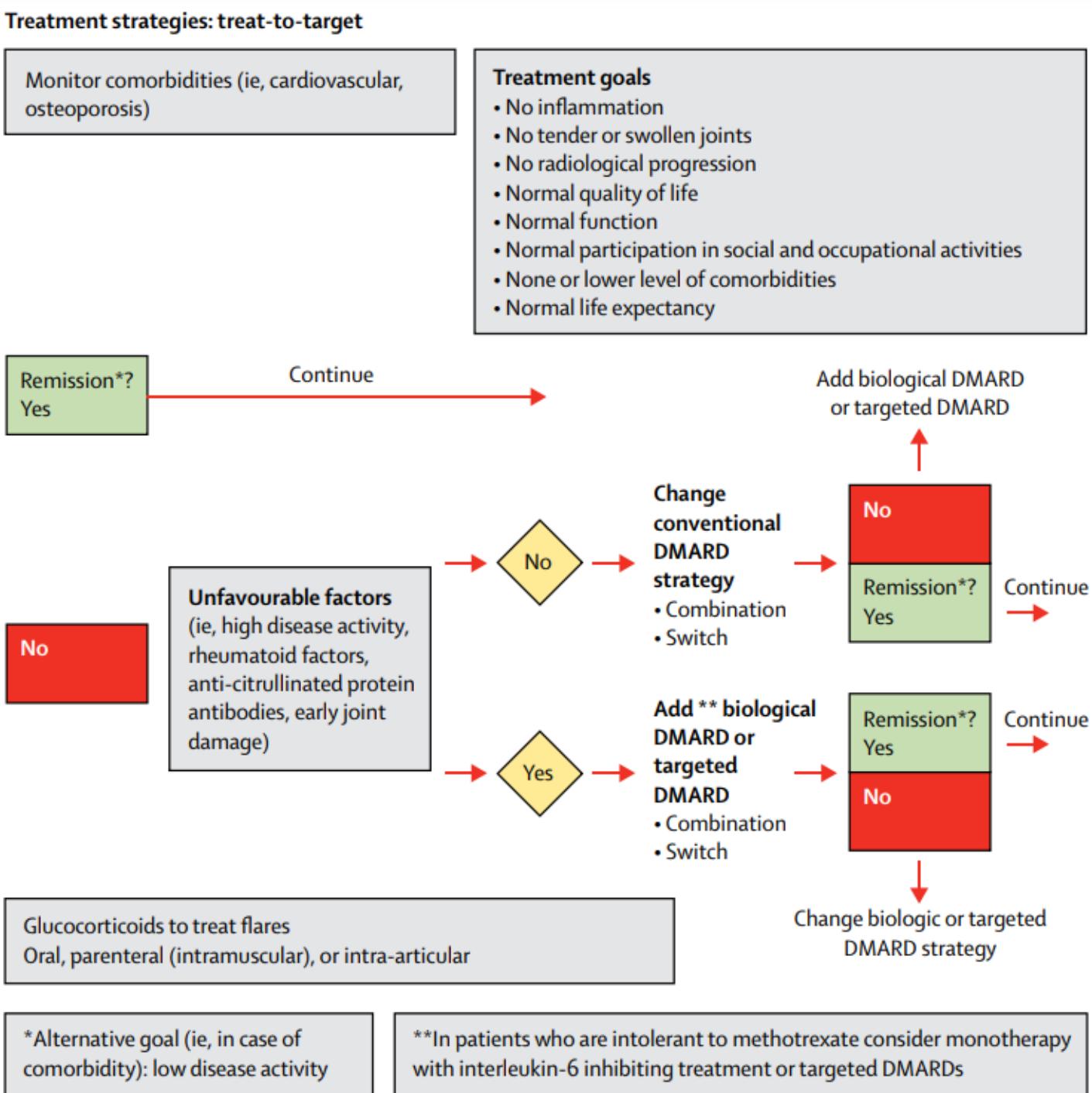


Management der Rheumatoiden Arthritis (I)

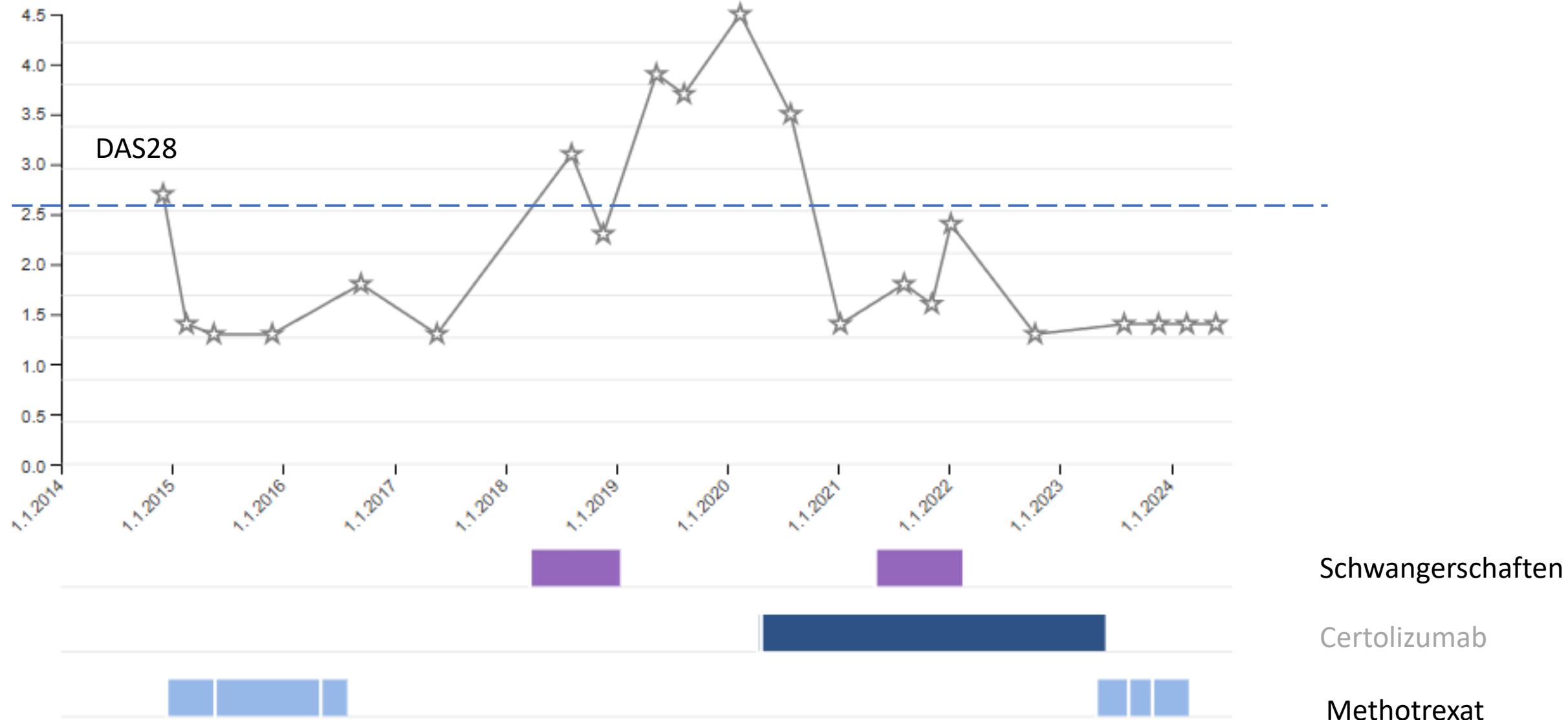


Management der Rheumatoiden Arthritis (II)

MTX



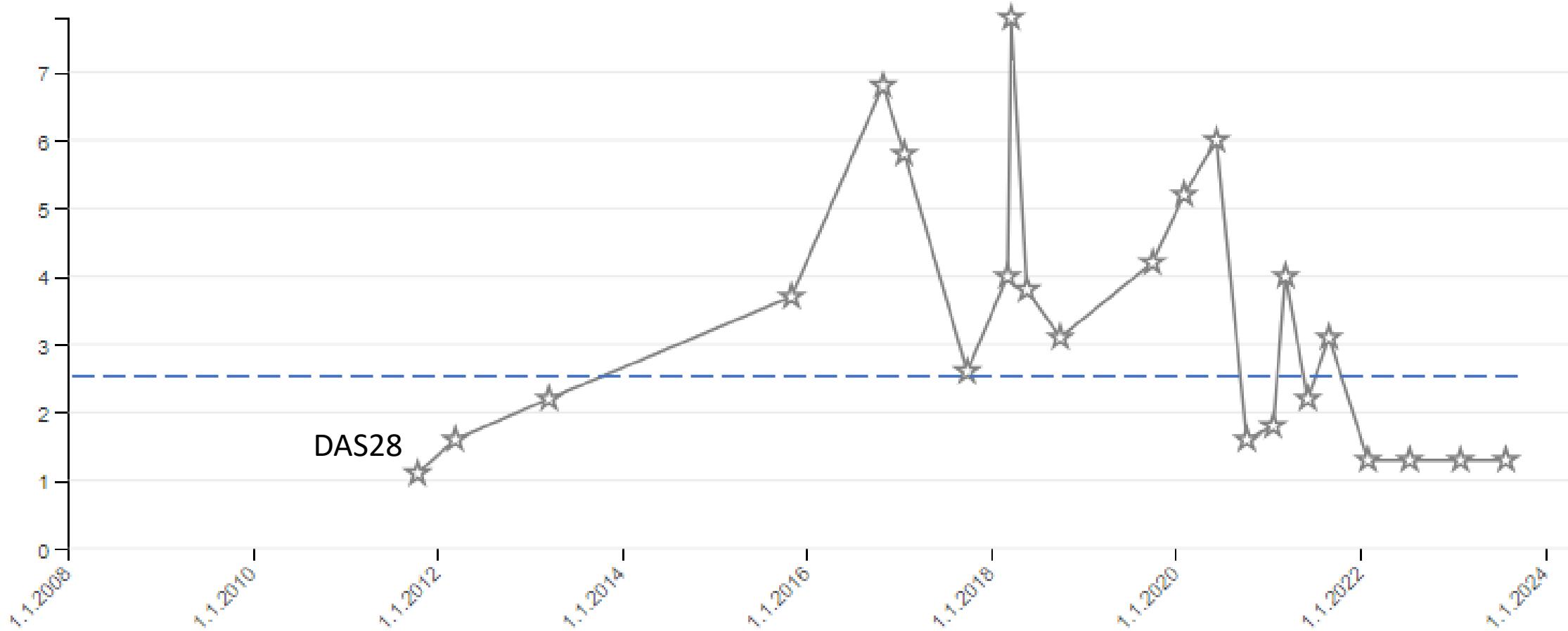
Fallvorstellung



Fallvorstellung (2)

- Frau M. S.; Jg 1961
- Beruf: Pflegefachfrau
- Erstdiagnose rheumatoide Arthritis 9/2008

Fallvorstellung (2): Kranhkeitsaktivität (2012-2024)



Fallvorstellung (2): eingesetzte Basistherapeutika (2009-2024)



Begleitende nichtmedikamentöse Therapie

- Physiotherapie
 - Schmerzlindernde passive Massnahmen
 - Gelenkmobilisation
 - Ausdauertraining
- Ergotherapie
 - Gelenkschutzinstruktion
 - Schienenanpassung
 - Hilfsmittel
- Chirurgie
 - Synovektomie
 - Arthrodese
 - Gelenksprothese
 - Rekonstruktion von rupturierten Sehnen
 - Stabilisierende Massnahmen an der HWS

Merkpunkte RA

Diagnose/Therapie

- Diagnose wird klinisch gestellt
- Frühdiagnose äusserst wichtig
- Früher Behandlungsbeginn mit Basistherapeutika
- Ausschluss chronischer Infektion vor Therapiebeginn
- Erhöhtes Risiko von Infektionen während Therapie
- Treat-to-Target-Strategie